

SÉRIE A, N° 3665
N° D'ORDRE : 4517

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Francis PUISIEUX

1^{re} THÈSE. — Structure de la geissospermine (Alcaloïde du *Geissospermum laeve* (Vellozo) Baillon, Apocynacée) .

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 19 décembre 1960 devant la Commission d'examen.

MM. C. PREVOST	<i>Président</i>
H. NORMANT	} <i>Examineurs</i>
M. JULIA	

PARIS
JOUVE, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1963

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Nom du Candidat : Francis PUISIEUX

Date de la soutenance : 19 Décembre 1960

Numéro d'ordre : Série A 3665 N° 4517.

1

Francis PUISIEUX. — Structure de la geissospermine (Alcaloïde du *Geissospermum laeve* (Vellozo) Baillon, Apocynacée). — Paris, 1960, Jouve éditeurs, in-8°, 88 pages.

Th. Sc. Phys. Paris. 1960. Sér. A. 3665 N° 4517

2

Francis PUISIEUX. — Structure de la geissospermine (Alcaloïde du *Geissospermum laeve* (Vellozo) Baillon, Apocynacée). — Paris, 1960, Jouve, éditeurs, in-8°, 88 pages.

Th. Sc. Phys. Paris. 1960. Sér. A. 3665 N° 4517

3

Francis PUISIEUX. — Structure de la geissospermine (Alcaloïde du *Geissospermum laeve* (Vellozo) Baillon, Apocynacée). — Paris, 1960, Jouve, éditeurs, in-8°, 88 pages.

Th. Sc. Phys. Paris. 1960. Sér. A. 3665 N° 4517

4

Francis PUISIEUX. — Structure de la geissospermine (Alcaloïde du *Geissospermum laeve* (Vellozo) Baillon, Apocynacée). — Paris, 1960, Jouve, éditeurs, in-8°, 88 pages.

Th. Sc. Phys. Paris. 1960. Sér. A. 3665 N° 4517

SÉRIE A, N° 3665
N° D'ORDRE : 4517

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Francis PUISIEUX

1^{re} THÈSE. — Structure de la geissospermine (Alcaloïde du *Geissospermum laeve* (Vellozo) Baillon, Apocynacée).

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 19 décembre 1960 devant la Commission d'examen.

MM. C. PREVOST	<i>Président</i>
H. NORMANT	<i>Examineurs</i>
M. JULIA	

PARIS
JOUVE, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1963





Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen.....J. PÉRÈS

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	PONCIN	T	Mécanique Générale.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.	DUBREIL	T	Arithmétique et Théorie des Nombres.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	QUELET	T	Chimie Organique.
PÉRÈS	T	Mécanique des fluides et applications.	CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
BARRABÉ	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.	CHAMPETIER	T	Chimie Macromoléculaire.
BOURCART.....	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	CUVILLIER	T	Micropaléontologie.
PLANTEFOL	T	Botanique.	JUNG	T	Pétrographie.
GRASSÉ	T	Evolution des êtres organisés.	TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.
PRÉVOST	T	Chimie organique.	WIEMANN	T	Chimie organique et structurale.
BOULIGAND.....	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	JACQUINOT	T	Spectroscopie et physique céleste.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.	VASSY	T	Physique de l'Atmosphère.
WYART	T	Minéralogie.	DESTOUCHES	T	Théories Physiques.
TEISSIER	T	Zoologie.	PRUVOST	T	Géologie.
MANGENOT	T	Biologie végétale.	AMIEL	T	Chimie générale.
P. AUGER	T	Physique quantique et relativité.	HOCART.....	T	Minéralogie.
MONNIER	T	Physiologie générale.	J. P. MATHIEU	T	Physique (Orsay).
PIVETEAU	T	Paléontologie.	COUTEAUX	T	Biol. Animale (P. C. B.).
ROCARD	T	Physique (E. N. S.).	MAY.....	T	Zoologie (Orsay).
H. CARTAN	T	Mathématiques (E. N. S.)	CHOQUET.....	T	Théorie des fonctions et Topologie.
LAFFITTE	T	Chimie générale.	FELDMANN	T	Biologie Végétale marine.
FAVARD	T	Géométrie supérieure.	GUINIER	T	Physique des Solides.
COULOMB	T	Physique du Globe.	JOST	T	Physiologie comparée.
M ^{lle} COUSIN	T	Biologie animale (S. P. C. N.).	PORTET	T	Calcul des Probabilités et physique mathématique
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.	SCHWARTZ.....	T	Calcul diff. et Intégral.
P. DRACH	T	Zoologie.	CHOUARD	T	Physiologie Végétale.
KASTLER	T	Physique (E. N. S.).	MALAVARD	T	Aviation.
EPBRUSSI	T	Génétique.	BRELOT	T	Calcul différentiel.
WURMSER	T	Biologie physico-chimique.	NORMANT	T	Synthèse organique.
RIVIÈRE	T	Géologie (S. P. C. N.) (Orsay).	BÉNARD	T	Chimie minérale.
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P. C. B.).	BUVAT	T	Botanique (E. N. S.).
LUCAS	T	Recherches Physiques.	DUGUÉ	T	Statistiques Mathématiques.
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.	SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
ARNULF	T	Optique appliquée.	ULRICH	T	Physiologie Végétale.
M. MORAND.....	T	Enseignement de Physique.	MARÉCHAL	T	Optique théorique et appliquée.
SOLEILLET	T	Physique (P. C. B.).	KIRRMANN	T	Théories Chimiques.
FORTIER	T	Mécan. expérimentale des Fluides.	CHADEFAUD	T	Botanique.
DANJON	T	Astronomie.	M ^{lle} LE BRETON	T	Physiologie générale.
PÉTIIT	T	Biologie maritime.	SALEM	T	Mathématiques générales.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.	LELONG	T	Mathématiques générales.
GALLIEN	T	Embryologie.	DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie comparées.
EICHORN	T	Biologie Végétale (S. P. C. N.).	EHRSMANN	T	Topologie Algébrique.
DE CUGNAC	T	Biologie Végétale (S. P. C. N.).	FRANÇON	T	Physique (S. P. C. N.).
M ^{lle} CAUCHOIS	T	Chimie Physique.	GLANGEAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.
THÉLLIER	T	Physique du Globe.	GODEMENT	T	Mathématiques (M.G.P.).
L'HÉRITIER	T	Génétique.	PISOT.....	T	Techniques mathématiques de la Physique.
GRIVET	T	Radioélectricité.	ROCH E.....	T	Géologie.
			SCHATZMANN	T	Astrophysique.
			TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique.
			ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.

LENNUIER.....	T	Physique (M. G. P.)	LUCAS G.	T	Géologique.
RIZET	T	Génétique.	ALLARD		Chimie Physique.
ROUTHIER.....	T	Géologie appliquée.	BERTHELOT.....		Physique Nucléaire et Radioactivité.
M ^{me} TONNELAT	T	Relativité.	BRICARD		Météorologie et Physique de l'Atmosphère.
DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.).	M ^{me} ALBE-FESSARD		Psychophysiologie.
SOUCHAY.....	T	Chimie générale.	FRIEDEL		Physique des Solides.
AIGRAIN	T	Electrotechnique générale.	M. JULIA.....		Etude des molécules organiques complexes.
BRUSSET		Chimie minérale.	LENDER		Biologie Animale (S. P. C. N.) (Orsay).
M. LÉVY	T	Physique théorique des Hautes Energies	MAGAT.....		Physico-chimie des rayonnements.
M ^{me} CHAIX	T	Chimie biologique.	M ^{lle} QUINTIN	T	Electrochimie.
M ^{me} HUREL-PY		Biologie Végétale (P.C.B.).	MONOD	T	Chimie du métabolisme.
PIAUX		Chimie (M. P. C.).	BENOIT	T	Physiologie Animale.
BRUN	T	Mécan. expérimentale des fluides.	DE POSSEL	T	Analyse numérique.
LEDERER	T	Chimie biologique.	CHARLOT	T	Chimie analytique.
M ^{me} DUBREIL	T	Mathématiques.	HAISSINSKY	T	Radiochimie.
M ^{me} LELONG	T	Mathématiques (E.N.S.).	LEMÉE.....	T	Physiologie B. M. P. V.
BELLAI R	T	Géologie (S. P. C. N.).	GUÉRIN	T	Chimie M. P. C.
COTTE	T	Physique (Orsay).	CHATELET M.....		Chimie (S. P. C. N.).
DUBOIS J. E.	T	Chimie organique.	JEAN		Physique Nucléaire et Radioactivité.
LAMOTTE.....		Zoologie (E. N. S.).	MATTLER.....		Physique (S. P. C. N.).
MICHEL André	T	Chimie (S. P. C. N.).	MICHEL Louis		Physique théorique des hautes énergies.
OLMER	T	Energétique générale.	RUMPF		Chimie (P. C. B.).
ROUAULT	T	Physique générale.	BERGERARD		Zoologie (Orsay).
GAUTHIER	T	Mécanique appliquée.	BERTEIN		Electronique.
BARCHEWITZ.....	T	Chimie Physique.	BOUSSIÈRES.....		Chimie des Radioéléments
BROSSEL	T	Physique atomique.	M ^{me} COUTURE		Physique (P. C. B.).
BUSER		Physiologie comparée.	ELLENBERGER		Géologie Structurale et Géologie appliquée.
CAMUS		Physiol. végét. (3 ^e Cycle)	FRANC		Biologie Animale.
CASTAING		Physique générale.	SCHNELL		Botanique tropicale.
CURIEN		Minéralogie et Cristallographie.	STOLKOWSKI		Physiologie générale.
MOYSE.....	T	Physiologie végétale (Orsay).	ACHER		Chimie Biol. (Orsay).
PANNETIER		Chimie (S. P. C. N.).	BAUDOIN		Biologie anim. (S.P.C.B.).
POSSOMPES	T	Zoologie.	BEAUMONT		Biologie anim. (SP. C. N.).
PULLMANN		Chimie théorique.	BLAMONT		Géophysique Ionosphère.
TEILLAC		Physique Nucléaire et Radioactivité	BOURREAU		Biologie Végétale (S. P. C. N.) Orsay.
TONNELAT		Biologie physico-chim.	CURIE D.		Physique (M. G. P.).
VILLE	T	Econometrie.	DURAND-DELGA.....		Géologie.
WILLEMART		Chimie (P. C. B.).	FRÉON		Chimie (P. C. B.).
DODÉ.....	T	Chimie (S.P.C.N.) Orsay.	HELLER		Physiologie végétale.
FREYMAN N	T	Physique générale.	TORTRAT		Calcul des Probabilités.
GUINOCHE T.....	T	Biologie Vég. (Orsay).	CAILLEUX		Géologie (S. P. C. N.).
ROLLET	T	Chimie (P. C. B.).	MAGNAN		Physique (M. P. C.).
M ^{lle} JOSIEN	T	Chimie (P. C. B.).	DAUDEL		Mécanique ondulatoire appliquée à la chimie théorique et à la Physique nucléaire.
CHEVALLEY	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes.	M ^{lle} FOURCROY		Biologie Végétale (S. P. C. N.).
ARNOULT	T	Electronique.			
CHAPELLE	T	Physique (M. P. C.) (Orsay).			
DELANGE	T	Mathématiques (Orsay).			
DENY	T	Mathématiques (M.G.P.).			
GERMAIN.....	T	Mécanique théorique des fluides.			

Secrétaire général..... R. POULLAIN.

A MONSIEUR CHARLES PREVOST

Professeur de Chimie Organique à la Faculté des Sciences de Paris

A MONSIEUR HENRI NORMANT

Professeur de Chimie Organique à la Faculté des Sciences de Paris

A MONSIEUR MARC JULIA

Professeur de Chimie Organique Structurale
à la Faculté des Sciences de Paris

*Qui m'ont fait le grand honneur de juger ce
travail.*

En hommage de respectueuse gratitude.

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris
Membre de l'Académie Nationale de Médecine

*Qui m'a donné de si nombreuses marques
d'intérêt et dont j'ai tant apprécié le profond
savoir.*

*En témoignage de très vive reconnaissance et de
respectueuse affection.*

A MONSIEUR ALAIN LE HIR

Professeur, sans chaire, à la Faculté de Pharmacie de Paris

*Qui a dirigé mes recherches et dont la grande
compétence m'a permis de mener à bien ce
travail.*

*En hommage de profonde reconnaissance et de
respectueux attachement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT GOUTAREL

Maître de Recherches au Centre National de la Recherche Scientifique

*Qui m'a initié à la chimie végétale et qui a
continué à me faire profiter de sa grande expé-
rience.*

A MONSIEUR JEAN LE MEN

Professeur à l'Ecole mixte de Médecine et de Pharmacie de Reims

Dont les conseils avisés m'ont été si précieux.

A MONSIEUR ROGER-GILBERT DOURIS

Pharmacien-Chef de l'Hôpital Bichat

*Qui a suivi la réalisation de mon travail avec
intérêt et bienveillance.*

En hommage de très vive reconnaissance.

A MA FEMME

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES ENFANTS

En témoignage de profonde affection.

A MA FAMILLE, A MES AMIS

INTRODUCTION

Une part importante des travaux effectués au Laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris sous la direction de M. le Professeur M.-M. JANOT, a trait à l'étude structurale des alcaloïdes et en particulier de ceux du type indolique ou indolinique.

Selon l'orientation de ces recherches, M. le Professeur M.-M. JANOT a bien voulu me confier l'étude de la geissospermine, alcaloïde principal extrait d'une apocynacée brésilienne : *Geissospermum laeve* (Vellozo) Baillon, connue et utilisée depuis longtemps dans le Pays d'origine sous le nom de « paô-pereira ».

Or, cet alcaloïde, comme je le démontre dans cette thèse, se trouve répondre parfaitement au but désiré. Sa structure, d'un type nouveau, est caractérisée, en effet, par la présence simultanée d'un hétérocycle indolique et d'un hétérocycle indolinique.

Pour mener à bien ce travail, j'ai d'abord cherché une méthode d'extraction rapide, fournissant le meilleur rendement possible en geissospermine, sans me préoccuper de l'isolement des alcaloïdes secondaires présents dans la plante.

Ensuite, je me suis consacré à l'étude chimique de cet alcaloïde.

Après avoir déterminé sa formule brute, j'ai abordé la structure, puis la stéréochimie de ses deux produits d'hydrolyse : la geissoschizine et la geissoschizoline. Enfin, j'ai pu préciser le mode de liaison qui unit ces deux parties dans la molécule de geissospermine.

Le plan suivi dans cet exposé sera donc le suivant :

I. — PARTIE EXTRACTIVE.

A. — HISTORIQUE.

B. — TRAVAUX PERSONNELS.

II. — PARTIE CHIMIQUE.

A. — TRAVAUX ANTÉRIEURS.

B. — TRAVAUX PERSONNELS.

- 1) Formule brute de la geissospermine.
- 2) Structure de la geissoschizine.

- 3) Structure de l'apogeissoschizine (dérivé de l'alcaloïde précédent).
- 4) Structure de la geissoschizoline.
- 5) Structure de la geissospermine.

Avant d'exposer les résultats obtenus, je tiens à remercier aussi :

M. le Professeur L. VELLUZ, Directeur Scientifique de l'U.C.L.A.F., ainsi que MM. P. POIRIER et R. BERRET, pour les microanalyses effectuées dans leur laboratoire et pour les nombreux services qu'ils m'ont rendus.

M. le Professeur Y. RAOUL, qui a mis à ma disposition le spectrographe I. R.

M. le Professeur J. GUY, pour les spectres I. R. qui ont été effectués dans son laboratoire par M^{me} HOUELLE et M. HESPEL.

Je remercie tout particulièrement :

M^{me} D. TULEU, dont la collaboration amicale et dévouée m'a été si précieuse,

et tous mes camarades du laboratoire :

MM. L. MESTER, J. POISSON et F. PERCHERON, Maîtres de Conférences ; MM. R. POTTIER et A. CAVÉ, chefs de travaux ; M^{lles} M. CHOIX et J. GOSSET, MM. J. LÉVY, P. LONGEVIALLE et M. PLAT, assistants ; M^{lles} D. VAN STOLK, F. LAINÉ, Th. BARREAU, M^{me} C. CONREUR, MM. E. FELLION, KHUONG HU QUI, X. LUSINCHI et P. POTIER ;

qui à des titres divers m'ont aidé dans ces recherches.

Je remercie également le Centre National de la Recherche Scientifique qui a permis, matériellement, la réalisation de ces travaux et en particulier, M. le Professeur R. MOREAU, qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être mon « parrain ».

I. — PARTIE EXTRACTIVE

A. — HISTORIQUE

Les écorces de « paò pereira » sont utilisées depuis très longtemps au Brésil comme fébrifuge. D'après une étude critique de Raymond HAMET (1), cette drogue provient exclusivement d'une apocynacée qui doit porter le nom de *Geissospermum laeve* (Vellozo) Baillon.

Selon le même auteur, cette drogue fut étudiée pour la première fois en 1838 par BLANC (2), puis par E. CORREIRA DOS SANTOS (3), pharmaciens de Rio de Janeiro, qui en retirèrent une substance amorphe.

En France, les premières recherches sur le « paò pereira » sont dues à J. PELLETIER (4) en 1840 et à P. PERETTI (5) en 1845.

En 1877-1880, O. HESSE (6) (7) isole du *Geissospermum laeve*, le premier alcaloïde cristallisé avec un rendement égal à 0,12 %. Il le nomme geissospermine et lui attribue la formule brute $C_{10}H_{21}N_2O_2$, H_2O et les constantes suivantes : F 160° ; $(\alpha)_D - 93^\circ$ (éthanol). Il extrait également un alcaloïde amorphe qu'il appelle pereirine.

En 1894, M. FREUND et C. FAUVET (8) isolent un nouvel alcaloïde, la « vellosine » : $C_{23}H_{28}O_4N_2$, F. 189° $(\alpha)_D + 22^\circ 8'$ (chloroforme). Mais l'origine des écorces qu'ils ont étudiées est discutée et la description qu'ils en font ne correspond pas, selon Raymond HAMET (1) à celle des écorces du *Geissospermum laeve*.

En 1931-1934, A. BERTHO avec G. VON SCHUCKMANN (9), puis avec F. MOOG (10) travaillant sur des écorces authentiques de « paò pereira », en retire la geissospermine et lui aussi une « pereirine amorphe ».

Ces auteurs décrivent deux formes cristallines de la geissospermine :

— un dihydrate : $C_{40}H_{48-50}O_3N_4 \cdot 2H_2O$, F $210-212^\circ$ $(\alpha)_D - 108^\circ$ (éthanol)

— et un sesquihydrate $C_{40}H_{48-50}O_3N_4 \cdot 1,5 H_2O$, F $145-147^\circ$ $(\alpha)_D - 101^\circ$ (éthanol) qui d'après le point de fusion paraît correspondre à la forme isolée par O. HESSE.

Malgré l'utilisation d'éther de pétrole, mauvais solvant des alcaloïdes, au cours de l'extraction, le rendement en geissospermine (0,25 %) est deux fois plus grand que celui obtenu par O. HESSE.

En 1954, R. PARIS et M. POINTET (11) mettent en évidence la présence de geissospermine dans les écorces d'une espèce voisine, le Maria Congo, qu'ils identifient au *Geissospermum sericeum*.

Plus récemment, L. O. BEJAR-QUINONEZ, travaillant dans notre

laboratoire, propose avec A. LE HIR, R. GOUTAREL et M.-M. JANOT (12) (13) (14), trois méthodes d'extraction des alcaloïdes du *Geissospermum laeve* :

1) épuisement continu par l'éther de la poudre d'écorces préalablement alcalinisée par l'ammoniaque (rendement en geissospermine : 0,75 %) ;

2) lixiviation des écorces pulvérisées par l'alcool à 70° (rendement : 0,73 %) ;

3) lixiviation par l'alcool acétique (rendement : 0,5 %).

Ces trois techniques permettent d'isoler la geissospermine $C_{10}H_{20}O_3N_4$, F 214° et un nouvel alcaloïde : la flavopéireirine, cristallisée à l'état de perchlorate $C_{17}H_{14}N_2$, $HClO_4$, F 308°, dont ces auteurs déterminent la structure (12) (13) (14) et réalisent la synthèse avec M^{lle} D. V. STOLK (15).

Enfin, en 1958, au cours de mes travaux, H. RAPOPORT et ses collaborateurs (16) publient une autre méthode d'extraction. Les écorces de « paô pereira » sont pulvérisées et épuisées par l'alcool à 95°. L'alcool est chassé et remplacé par une solution-tampon de phosphates (pH 4). La solution aqueuse est ensuite épuisée par l'éther à pH 4, puis pH 7 et enfin pH 10.

Les auteurs américains isolent six alcaloïdes :

— la geissospermine : $C_{10}H_{18}O_3N_4$, F 208° avec un rendement compris entre 0,3 et 0,4 % ;

— la flavopéireirine : $C_{17}H_{14}N_2$, F 233-235° et quatre nouveaux alcaloïdes ;

— alcaloïde D₁ dont les cristaux orangés fondent à 206-208° : Spectre I. R., Bande à 1 720 cm^{-1} . Spectre U. V. λ mx ; 230, 290, 380 et 475 $m\mu$;

— alcaloïde D₂ $C_{30}H_{40}ON_4$ 1/2 H_2O , F 135° (α)_D²⁵ + 74° (éthanol) : Spectre I. R., Bandes à 3 450 cm^{-1} et 1 600 cm^{-1} . Spectre U. V. λ mx ; 250, 284 et 292 $m\mu$;

— alcaloïde E₁ $C_{20}H_{24}N_2$, F 163-165° (α)_D²⁴ — 51° (éthanol) : Spectre I. R., Bandes à 3 400, 1 650, 1 600 et 910 cm^{-1} ;

la geissoschizoline : $C_{10}H_{20}ON_2$, F 84-87° (α)_D²⁵ + 32° (éthanol).

B. — TRAVAUX PERSONNELS

La méthode proposée par H. RAPOPORT et ses collaborateurs (16) présente un intérêt majeur : elle permet d'isoler à côté de la geissospermine, d'autres alcaloïdes, en particulier la geissoschizoline.

Bien que cette dernière soit identique à l'un des produits de l'hydrolyse acide de la geissospermine, il ne semble pas que son extraction soit un artéfact : H. RAPOPORT a vérifié que la geissospermine n'est pas hydrolysée dans les conditions qu'il utilise pour l'extraction du « paô pereira ». A. BERTHO, M. KOLL et M. I. FEROSIE (17) ont confirmé la présence de geissoschizoline dans les écorces de cette plante et j'ai vérifié que la geissospermine n'est pas hydro-

lysée par l'acide acétique, seul acide utilisé par ces auteurs, au cours de l'extraction.

Malgré l'intérêt représenté par l'extraction de la geissoschizoline, dont il fallait connaître la structure, pour déterminer celle de la geissospermine, j'ai préféré utiliser deux des méthodes d'extraction proposées par L. O. BEJAR-QUINONEZ (12) (lixiviation par l'alcool à 70° et épuisement continu par l'éther) qui fournissent un meilleur rendement en geissospermine.

Je les ai adaptées à l'extraction de la seule geissospermine, sans me préoccuper de l'isolement de la flavopéireine dont la structure avait été déterminée (12) (13) (14) (15) (18). J'ai pu de cette façon en augmenter la rapidité et la commodité, sans diminuer le rendement d'une manière sensible.

1^{re} Méthode. — LIXIVIATION AVEC DE L'ALCOOL A 70°

Les écorces pulvérisées sont épuisées dans un percolateur, par l'alcool à 70°. Le soluté alcoolique est concentré sous pression réduite. Il reste une solution aqueuse qui laisse déposer un précipité brun. Celui-ci est remis en solution par addition d'acide acétique.

La solution acétique, alcalinisée par le carbonate de sodium est épuisée par l'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée, séchée et distillée à sec.

2^e Méthode. — EPUISEMENT CONTINU PAR L'ÉTHER

La poudre d'écorces, humidifiée avec une solution diluée d'ammoniaque est épuisée par l'éther dans un appareil de Soxhlet. La solution éthérée d'alcaloïdes est ensuite traitée avec de l'eau acétique. La solution aqueuse est alors alcalinisée avec de l'ammoniaque et les alcaloïdes sont extraits par le chloroforme. La solution chloroformique est lavée, séchée et distillée à sec.

Chromatographie des alcaloïdes bruts

Quelle que soit la méthode d'extraction utilisée, le résidu alcaloïdique doit être chromatographié. La chromatographie s'effectue sur alumine. L'élution est faite successivement avec de l'éther et de l'éther contenant du méthanol (2 à 10 %). La majeure partie de la geissospermine est éluée par l'éther contenant 2 % de méthanol. L'éluat est distillé à sec et le résidu est repris par l'alcool à 96°. La geissospermine cristallise par addition d'eau à la solution alcoolique.

Purification de la geissospermine

La geissospermine précédemment obtenue est purifiée par cristallisations répétées dans l'acétate d'éthyle. Elle se présente alors sous forme de petits cristaux incolores : F 213-214° ; $(\alpha)_D^{21}$ — 101° (éthanol). Spectre U. V. (fig. n° 19). Spectre I. R. (fig. n° 17).

Rendements obtenus avec les deux méthodes

	Alcaloïdes bruts g %	Geissospermine cristallisée g %
Lixiviation par l'alcool à 70°.....	3,3	0,695
Epuisement continu par l'éther	2,33	0,68

TABLEAU N° 1

L'examen du tableau n° 1 montre :

1) Que le rendement en geissospermine fourni par les deux méthodes est voisin. Il est proche de celui obtenu par L. O. BEJAR-QUINONEZ (12).

2) Que l'épuisement par l'éther est plus sélectif que par l'alcool (pourcentage en geissospermine plus important dans les bases brutes).

II. — PARTIE CHIMIQUE

Les premières recherches sur la structure de la geissospermine ont été effectuées par une équipe de savants allemands, sous la direction de A. BERTHO : G. VON SCHUCKMANN (9), F. MOOG (10) et H. F. SARX (19). Ces travaux ont été repris par K. WIESNER, W. RIDEOUT et J. A. MANSON (20) puis, dans notre laboratoire, par L. O. BEJAR-QUINONEZ, à l'occasion de sa thèse (12).

Des résultats plus récents ont été publiés au cours de mes recherches. Ce sont ceux obtenus par A. BERTHO, M. KOLL et M. I. FEROSIE (17) et par H. RAPOPORT et ses collaborateurs (22), ils seront envisagés au cours de cet exposé, dans la partie personnelle.

A. — TRAVAUX ANTÉRIEURS

1) Travaux de A. Bertho et ses collaborateurs (9) (10) (19).

Ces auteurs, après avoir hésité entre deux formules brutes : $C_{40}H_{48}O_3N_4$ et $C_{40}H_{36}O_3N_4$, adoptent finalement la seconde pour la geissospermine et dosent deux hydrogènes mobiles.

Ils cherchent alors la nature des fonctions dont font partie respectivement les quatre atomes d'azote et les trois atomes d'oxygène.

Ils préparent le diiodométhylate de geissospermine $C_{40}H_{36}O_3N_4$, $2 I CH_3$, $4 H_2O$, $F 262^\circ$, et en déduisent que deux des atomes d'azote sont tertiaires.

Par action de l'acide chlorhydrique concentré à froid, ils scindent la geissospermine en deux parties désignées par les lettres A et B. Ils attribuent à la partie A cristallisant dans l'éther ($F 205^\circ$, $(\alpha)_D^{20} - 101^\circ$ (alcool)) et à la partie B amorphe, la même formule brute : $C_{20}H_{26}ON_2$.

La sensibilité de la geissospermine aux acides les conduit à supposer qu'un atome d'oxygène de cet alcaloïde entre dans un pont énolique réunissant les deux parties de la molécule. A. BERTHO et ses collaborateurs remarquent que le deuxième atome d'oxygène fait partie d'un méthoxyle, mais ils ne peuvent caractériser la fonction dans laquelle entre le troisième atome d'oxygène. La résistance de la geissospermine aux alcalis leur fait rejeter la possibilité d'une fonction ester, lactone ou lactame.

Parmi les nombreux essais de dégradation qu'ils tentent, la distillation sur poudre de zinc leur donne un résultat intéressant. Ils caractérisent la formation d'éthyl-3-pyridine.

Enfin, ils signalent plusieurs réactions colorées de la geissospermine, caractéristiques, les unes des alcaloïdes des *strychnos* (coloration rouge avec l'acide nitrique), les autres des alcaloïdes des yohimbés (coloration violette avec l'acide sulfurique ferrique).

2) Travaux de K. Wiesner, W. Rideout et J. A. Manson (21).

Ces auteurs, en 1953, confirment la formule brute $C_{10}H_{20}O_5N_4$, proposée par les chercheurs précédents, mais ils ne trouvent qu'un hydrogène actif, au lieu de deux.

Ils reprennent l'hydrolyse de la geissospermine par l'acide chlorhydrique concentré mais n'isolent qu'une seule substance cristallisée sous forme de picrolonate F 238-240°. La base obtenue par sublimation possède un $N-CH_3$ comme le produit B de A. BERTHO, mais elle en diffère par sa formule brute $C_{10}H_{20}ON_2$. Son spectre U. V. est typiquement dihydroindolique et ces auteurs remarquent qu'en le superposant à celui d'un alcaloïde indolique, la cinchonamine par exemple, ils obtiennent celui de la geissospermine.

En outre, ils notent, dans le spectre I. R. de cet alcaloïde, la présence à 1736 cm^{-1} d'une forte bande carbonyle. Ils traitent alors la geissospermine par $LiAlH_4$ *. Ils constatent que la dihydrogeissospermine obtenue, $C_{10}H_{22}O_5N_4$, F 180°, conserve la bande carbonyle dans son spectre I. R. mais qu'elle est devenue insensible à l'action de l'acide chlorhydrique concentré.

3) Travaux de L. O. Bejar Quinonez (12).

Cet auteur reprend quelques réactions déjà appliquées à la geissospermine.

Par hydrolyse chlorhydrique, il scinde cet alcaloïde en deux parties :

— une partie, cristallisée dans le méthanol, F 80°, dont le spectre U. V. est dihydroindolique. L'analyse de ce produit confirme la formule brute, $C_{10}H_{20}ON_2$, proposée par K. WIESNER et ses collaborateurs (20), mais le dosage des groupements N-méthyle donne un chiffre beaucoup plus faible que celui trouvé par ces auteurs ;

une partie amorphe dont le spectre U. V. est indolique. L'analyse de la dinitro-2-4-phénylhydrazone de ce produit permet d'attribuer à la base la formule brute $C_{22}H_{20}O_5N_2$.

L. O. BEJAR-QUINONEZ en conclut, contrairement aux chercheurs précédents, que la geissospermine possède la formule brute $C_{10}H_{18}O_5N_4$.

Comme A. BERTHO (19), il pense que les deux parties de la molécule sont liées par une fonction éther d'énol.

La réduction de la geissospermine au moyen de $LiAlH_4$ lui fournit

* Nous verrons que cette réaction nous a donné, ainsi qu'à L. O. BEJAR-QUINONEZ un résultat différent.

un produit qui diffère de la dihydrogeissospermine de K. WIESNER (20) par sa formule brute, $C_{410}H_{50-52}O_2N_4$ ou $C_{430}H_{48-50}O_2N_4$, par son spectre I. R., où la bande carbonyle a disparu et par son spectre U. V.

4) Conclusion.

Les précédents résultats laissent le choix entre deux formules : $C_{410}H_{50}O_2N_4$ et $C_{430}H_{50}O_2N_4$, à deux atomes d'hydrogène près, étant données la grandeur moléculaire et la précision des analyses.

La geissospermine peut être scindée en deux parties par hydrolyse :

1) une partie dihydroindolique dont la formule brute varie selon les auteurs : $C_{110}H_{20}ON_2$ ou $C_{130}H_{20}O_2N_2$, et qui contient un $N-CH_3$;

2) une partie indolique dont la formule brute n'est pas mieux déterminée : $C_{222}H_{20}O_3N_2$ ou $C_{240}H_{20}O_2N_2$, et qui possède un radical méthoxyl.

Ces deux parties, dans la geissospermine, seraient liées par une fonction éther d'énol.

B. — TRAVAUX PERSONNELS

1) Formule brute de la geissospermine.

Mes premières recherches sur la geissospermine ont eu pour but la détermination précise de la formule brute de cet alcaloïde. Les analyses élémentaires d'une molécule voisine de 600, ne permettant pas de conclure d'une façon certaine, comme l'ont montré les précédents chercheurs, il fallait commencer par fixer avec plus de précision l'analyse des produits d'hydrolyse, puis des formules brutes, déduire celle de la geissospermine.

Dans la publication de mes résultats (21), j'ai été devancé par H. RAPOPORT, T. P. ONAK, N. A. HUGHES et M. G. REINECKE (16). Ces auteurs ont hydrolysé la geissospermine par l'acide chlorhydrique concentré et ont obtenu trois produits parfaitement définis : la geissoschizoline, la geissoschizine et l'apogeissoschizine, avec des rendements respectifs de 50 %, 20 % et 20 %.

— La geissoschizoline $C_{110}H_{20}ON_2$ correspond certainement à la partie indolinique de K. WIESNER (20), A. BERTHO (19) et L. O. BEJAR-QUINONEZ (12), car elle en possède le spectre U. V. typique.

— La geissoschizine $C_{222}H_{20}O_3N_2$, et l'apogeissoschizine $C_{240}H_{20}O_2N_2$, semblent correspondre à la partie considérée comme indolique par ces deux derniers auteurs.

H. RAPOPORT et ses collaborateurs supposent que seules la geissoschizine et la geissoschizoline résultent de l'hydrolyse de la geissospermine. Ils en concluent que la formule brute la plus vraisemblable pour cet alcaloïde est $C_{410}H_{48}O_2N_4$.

Cette hypothèse est confirmée par mes résultats qui permettent en plus de préciser l'origine de l'apogeissoschizine.

— *En milieu chlorhydrique dilué* (2 N), la geissospermine ne donne que deux produits : la geissoschizoline et la geissoschizine, ce qui montre bien que seules ces dernières se forment par hydrolyse de la geissospermine.

— *En milieu chlorhydrique concentré*, il apparaît en plus de l'apogeissoschizine, dont le rendement augmente, avec la concentration de l'acide utilisé, tandis que celui de la geissoschizine diminue parallèlement. L'apogeissoschizine paraît donc se former par déshydratation de la geissoschizine. Nous verrons ultérieurement que le traitement de cet alcaloïde par l'acide chlorhydrique fumant ou par un autre réactif déshydratant (l'acide polyphosphorique) fournit effectivement de l'apogeissoschizine.

L'hydrolyse en milieu chlorhydrique dilué offre l'avantage de ne donner que deux produits. Mais elle a l'inconvénient de ne pas être totale. Il se forme un équilibre, entre la geissospermine et ses deux produits d'hydrolyse :



Cet équilibre peut être rompu en opérant en présence de dinitro-2-4-phénylhydrazine. Dans ces conditions, la geissoschizine précipite sous forme de chlorhydrate de dinitrophénylhydrazone et la totalité de la geissospermine est hydrolysée.

Les produits obtenus par action de l'acide chlorhydrique sur la geissospermine peuvent être séparés les uns des autres par chromatographie sur alumine selon la méthode décrite par H. RAPOPORT et ses collaborateurs (16) :

- l'apogeissoschizine est éluée par le benzène,
- la geissoschizoline par le chloroforme,
- la geissoschizine par un mélange de chloroforme et de méthanol.

Sans avoir recours à la chromatographie, la geissoschizine peut être séparée des autres produits grâce à sa solubilité dans la soude diluée. Elle est précipitée de ses solutions aqueuses alcalines par addition de chlorure d'ammonium. Nous verrons qu'elle doit cette propriété à la présence d'une fonction aldéhyde énolisable.

2) Structure de la geissoschizine.

La geissoschizine obtenue par hydrolyse acide de la geissospermine est purifiée par cristallisations répétées dans l'alcool à 96°. Elle se présente alors sous la forme de petits cristaux incolores fusibles à 194°-196°.

Son pouvoir rotatoire dans l'éthanol est : $(\alpha)_D^{21} + 115^\circ$.

L'analyse fournit des résultats compatibles avec la formule brute : $C_{21}H_{21}O_3N_7$.

La geissoschizine possède un groupement méthoxy. Deux de ses hydrogènes sont actifs, mais son spectre infrarouge ne révèle qu'une bande dans la région des NH ou OH à 3 350 cm^{-1} (fig. n° 1).

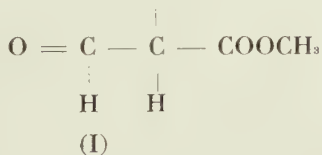
Un seul groupement — C — CH₃ est dosé par la méthode de KUHN-ROTH. L'oxydation chromique ne fournit que de l'acide acétique, qui peut être caractérisé par la technique de P. KARRER (23) modifiée par F. PERCHERON, R. GOUTAREL et C. CONREUR (24). L'ozonolyse, d'après H. RAPOPORT (25), provoque la formation d'acétaldéhyde. On peut en déduire que cet aldéhyde provient d'une chaîne éthyldène > C = CH — CH₃.

Des trois atomes d'oxygène, présents dans la molécule, l'un appartient à une fonction aldéhyde et les deux autres à un groupement carbométhoxy.

La fonction aldéhyde est mise en évidence par la formation d'une dinitro-2-4-phénylhydrazone isolée sous forme de chlorhydrate, $C_{27}H_{28}O_6N_6$, HCl, F 198°, et par la réaction de Tollens qui est nettement positive.

La fonction ester carboxylique est révélée par la présence d'une bande d'absorption à 1 720 cm^{-1} dans les spectres I. R. du chlorhydrate de phénylhydrazone (fig. n° 1 bis) et du produit obtenu par action du borohydrure de potassium sur la geissoschizine. Cette bande correspond bien à une fonction ester car, si elle est insensible au borohydrure de potassium, elle disparaît par action de l'hydrure d'aluminium lithium.

Fait à souligner, malgré la présence d'une fonction ester carboxylique et celle d'une fonction aldéhyde, le spectre I. R. (fig. n° 1) de la geissoschizine ne possède aucune bande dans la région habituelle des fonctions carbonyle. Il présente, par contre, une large bande à 1 650 cm^{-1} qui peut correspondre à un groupement ester β aldéhydique (I) :



Cette hypothèse, compatible avec l'apparition d'une bande d'ab-

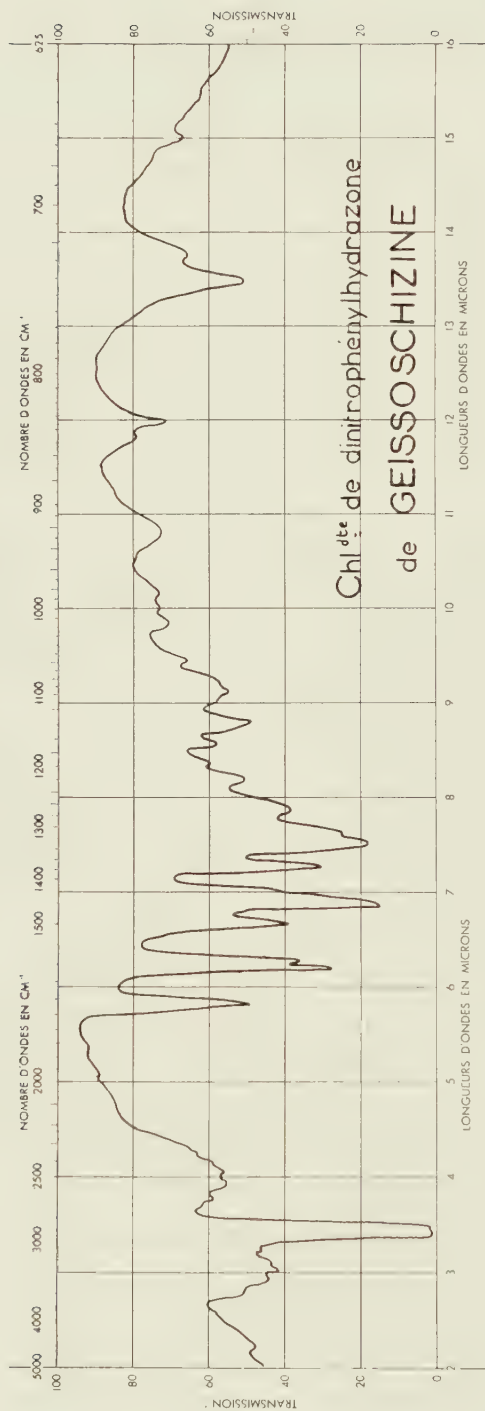
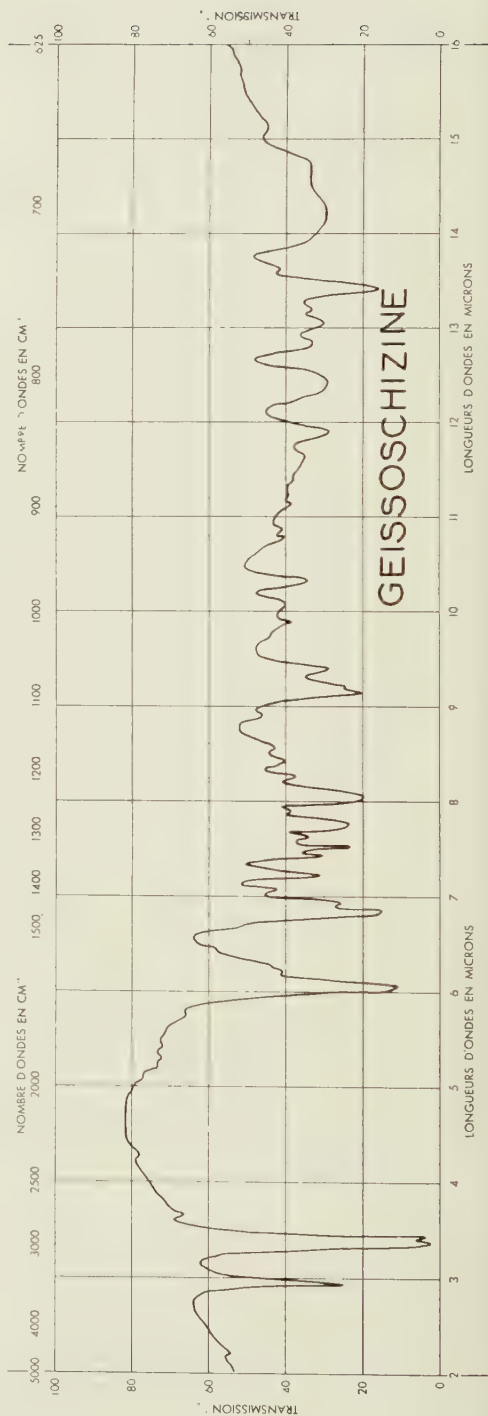


FIG. 1 bis



sorption ester carboxylique (à 1720 cm^{-1}) dans le spectre I. R. des dérivés de la geissoschizine qui ne possèdent plus la fonction aldéhyde, est confirmée :

1) *par le caractère énalisable* de la fonction aldéhyde qui explique la solubilité de la geissoschizine dans les solutions aqueuses de soude, et qui implique la présence d'au moins un hydrogène sur l'atome de carbone situé en α de cette fonction ;

2) *par les deux faits suivants* :

a) la geissoschizine, $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_2$, au cours de sa saponification par la potasse aqueuse 2 N à reflux, perd les éléments d'un carbo-nyle (CO)



Dans ces conditions, elle donne en effet un acide, $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$, F 213° (spectre U. V. indolique) qui peut être réduit au moyen de LiAlH_4 pour donner un alcool : le geissoschizol, $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{ON}_2$, F 204° (α)_D²⁰ — 70° (pyridine) (spectre I. R. : fig. n° 3 — spectre U. V. indolique).

b) La geissoschizine se décarboxyle facilement.



Traitée par une solution aqueuse, normale, d'acide chlorhydrique à reflux, elle conduit à un aldéhyde non cristallisé : le geissoschizal $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{ON}_2$, dont le spectre I. R. présente alors une bande $\text{C} = \text{O}$ à 1710 cm^{-1} et dont le spectre U. V. est indolique (fig. n° 2).

Le geissoschizal réduit par le borohydrure de potassium donne le geissoschizol.

Le spectre U. V. de la geissoschizine (fig. n° 2) résulte de la superposition de deux chromophores : celui de l'indole et celui du groupement ester β énoïque.

En effet, H. RAPOPORT et ses collaborateurs (25) ont pu reproduire le spectre U. V. de la geissoschizine (en milieu alcalin) par sommation du spectre d'un alcaloïde indolique (l'alloyohimbine par exemple) et de celui de l'acétylacétate d'éthyle dans la soude 0,1 N.

Les modifications du spectre U. V. de la geissoschizine en fonction du pH s'expliquent par la présence de la fonction aldéhyde énalisable.

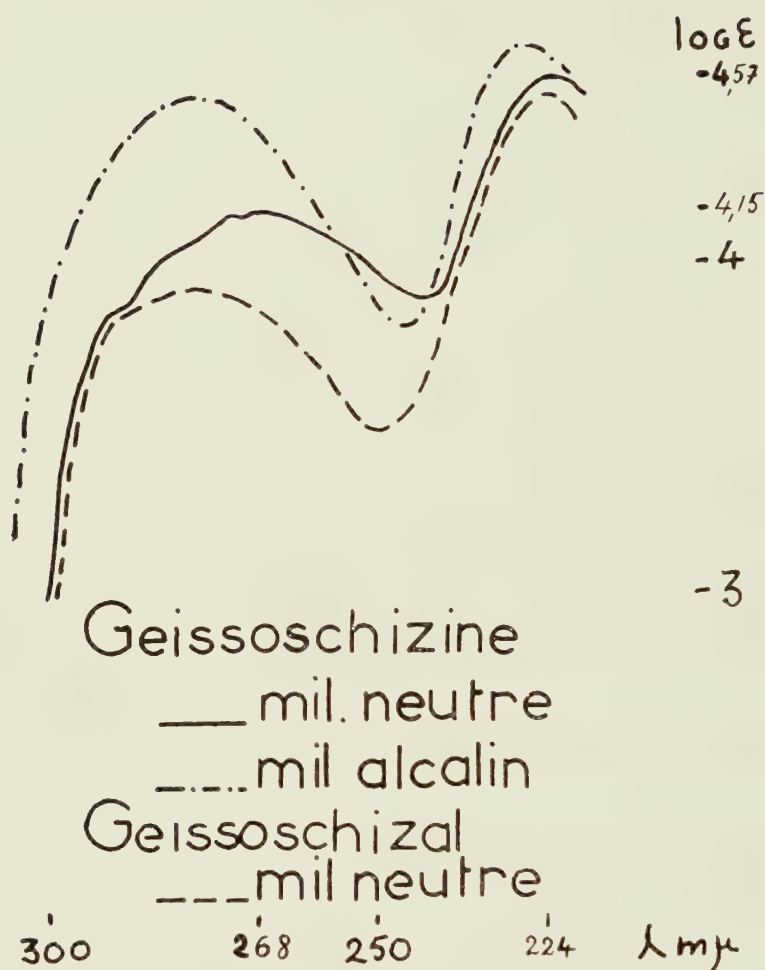


FIG. 2

L'ensemble des résultats précédents permet d'attribuer à la geissoschizine la formule partielle II.

La formule II montre l'analogie des différents groupements de la geissoschizine avec ceux de la corynanthéine (III) et de la corynanthéidine (VII) dont la structure et la stéréochimie ont été établies dans notre laboratoire (26) (27) (28) (29) (30) et confirmées par synthèse (31).

Elle permet ainsi d'envisager pour la geissoschizine la structure plane V, bien entendu compatible avec la formule brute de cet alcaloïde.

Cette hypothèse est confirmée d'une part, par les travaux de H. RAPPOPORT et ses collaborateurs (22) et d'autre part par les présentes recherches qui permettent en plus de fixer la stéréochimie (formule X) de la geissoschizine.

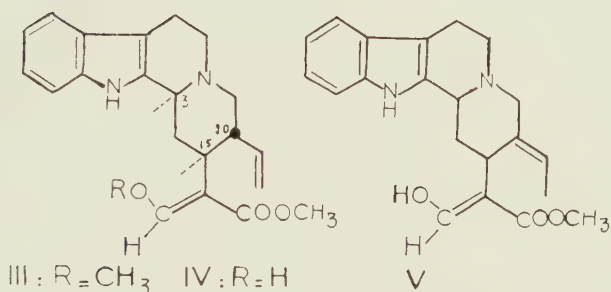
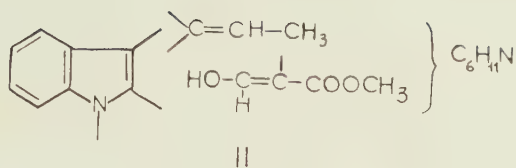
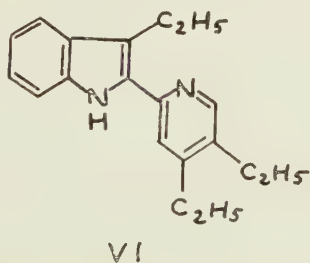


TABLEAU N° 2

Les auteurs américains en traitant cet alcaloïde par l'acide chlorhydrique dilué obtiennent un aldéhyde (correspondant vraisemblablement au geissoschizal précédemment décrit) qu'ils réduisent par la méthode de Wolff Kishner. La déshydrogénation palladiée du dérivé désoxygéné obtenu, fournit l'alstyrine (VI), déjà préparée à partir de la corynanthéine (III) (27) ou d'alcaloïdes voisins (32) (33) et par synthèse (34).



ALSTYRINE

Cette analogie supplémentaire entre la corynanthéine (III) et la geissoschizine leur permet d'attribuer à cette dernière la structure plane V que nous avons précédemment envisagée.

Les présents travaux confirment cette structure et fixent, de manière indiscutable, la position des groupements fonctionnels.

Ils sont résumés dans le tableau n° 3. Ce dernier montre qu'il est possible de préparer à partir de la corynanthéine (VII) d'une part, et de la geissoschizine (X) d'autre part, un dérivé commun : le corynanthéidol (IX).

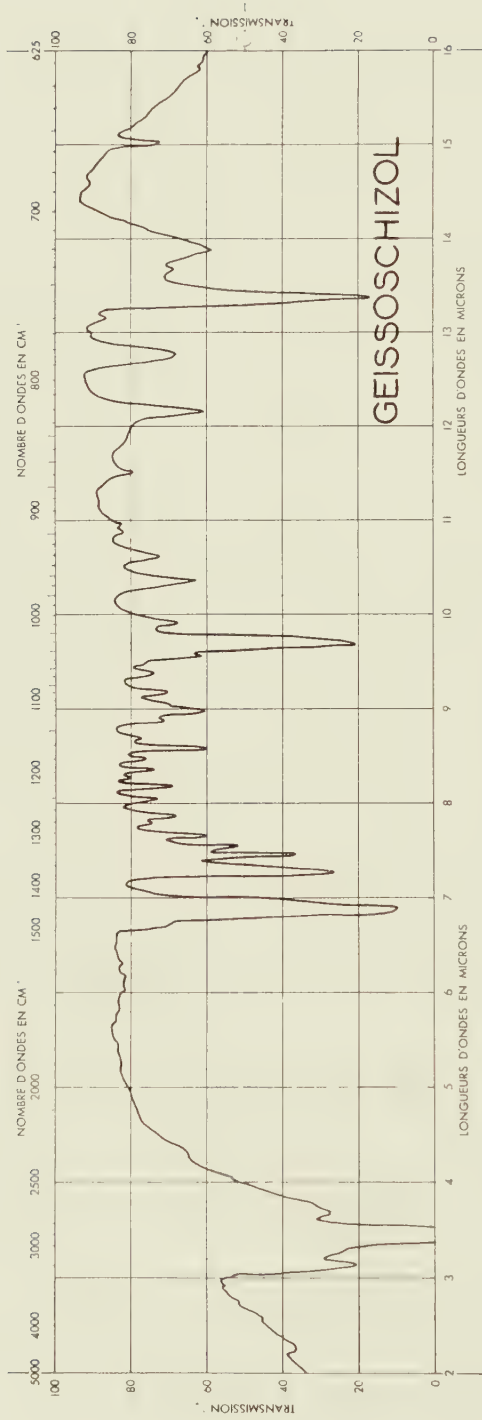
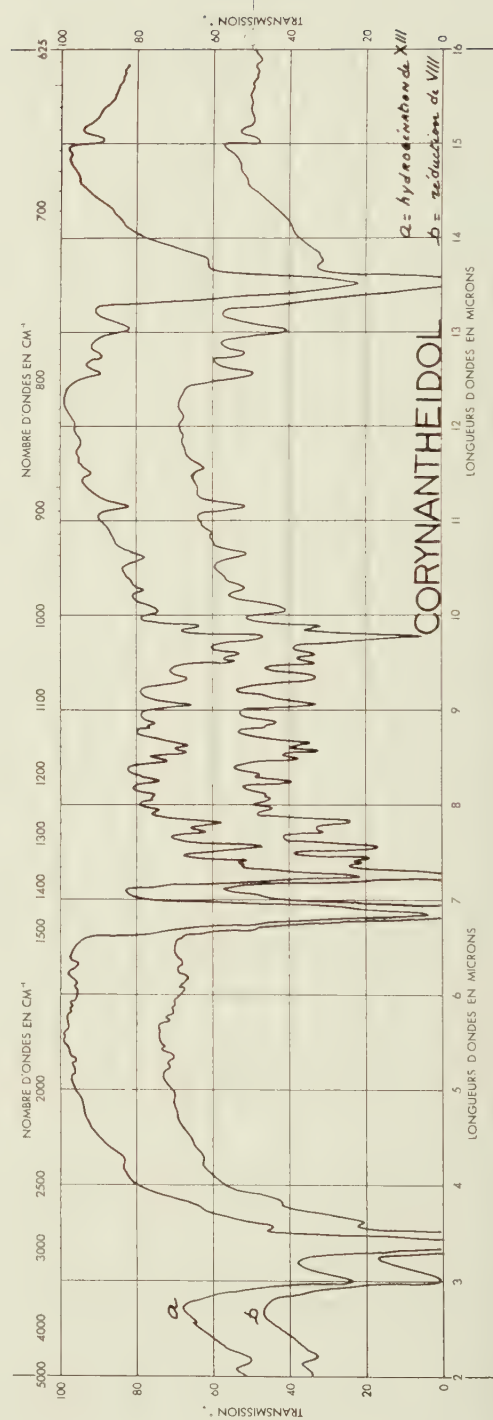


Fig. 3



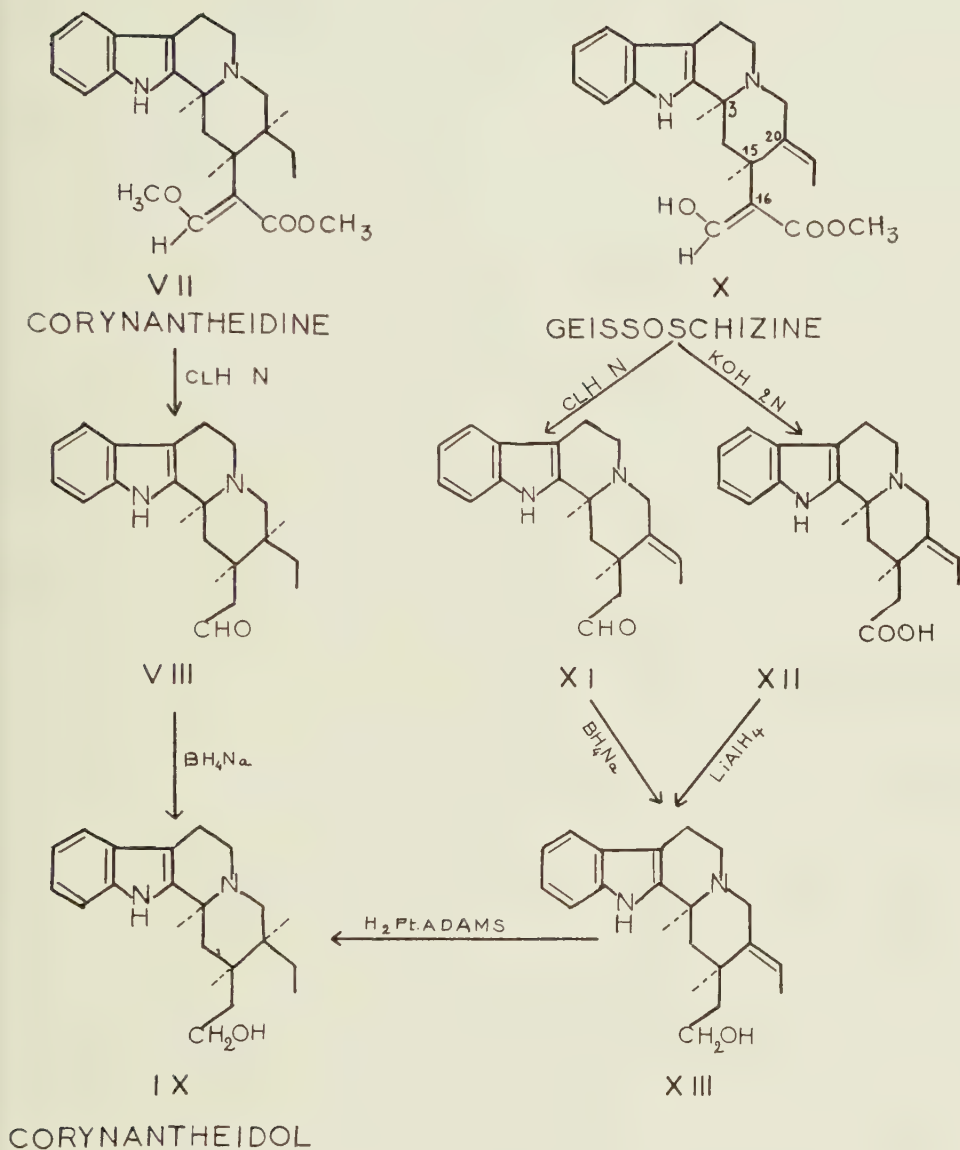


TABLEAU N° 3

La corynanthéidine (VII), traitée par l'acide chlorhydrique N à reflux, conduit au corynanthéidal (VIII) *. Cet aldéhyde réduit par le borohydrure de potassium fournit le corynanthéidol (IX)

* Cet aldéhyde peut être obtenu d'une autre façon (28) : L'hydrolyse alcaline de la corynanthéidine conduit à l'acide correspondant qui se décarboxyle en milieu acide.

$C_{20}H_{26}ON_2$, F 197° , $(\alpha)_D^{20}$ — 97° (pyridine) (spectre I. R., fig. n° 4) déjà décrit par P. KARRER et ses collaborateurs (35).

La *geissoschizine* (X), traitée par l'acide chlorhydrique N à reflux, comme nous l'avons vu, donne aussi un aldéhyde, le *geissoschizal* (XI) qui, réduit par le borohydrure de potassium, conduit au *geissoschizol* (XIII). Celui-ci peut encore être obtenu par réduction au moyen de $LiAlH_4$ de l'acide XII déjà décrit.

Par hydrogénation de la chaîne éthyliène en présence de platine Adams, le *geissoschizol* donne un dérivé dihydrogéné qui a été identifié avec le *corynanthéidol* (IX) (spectre I. R., fig. n° 4).

Ce résultat montre que les chaînes ester- β énoïque et éthyliène se trouvent bien fixées respectivement sur les atomes de carbone 15 et 20.

Il permet en plus de fixer la *configuration absolue* de la *geissoschizine*. Celle-ci peut être déduite de celle de la *corynanthéidine* (VII), car aucune des réactions utilisées au cours de la préparation du *corynanthéidol* à partir des deux alcaloïdes n'est suffisamment drastique pour provoquer une épimérisation. D'ailleurs, nous avons vu que le *geissoschizol* (XIII), en particulier, peut être obtenu aussi bien en milieu acide qu'en milieu alcalin.

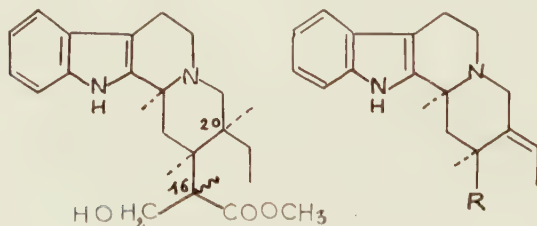
La configuration absolue de la *geissoschizine* est indiquée dans la formule X. Les atomes d'hydrogène portés par les atomes de carbone 3 et 15 sont α^* .

La *geissoschizine* est donc un alcaloïde du type *corynanthéine*. Elle ne diffère de la *desméthylcorynanthéine* (IV) (36) que par la présence d'une chaîne éthyliène au lieu d'une chaîne vinyli.

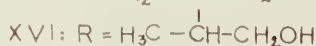
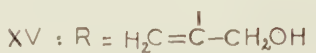
La connaissance de sa structure permet d'interpréter les deux réactions suivantes :

1) *L'hydrogénation catalytique* de la *geissoschizine*, en présence de platine Adams, dans l'éthanol, fournit le dérivé tétrahydrogéné (XIV). Celui-ci donne avec un faible rendement (24 %) un picrate cristallisé, $C_{21}H_{21}O_5N_3$, $C_6H_5N_3O_7$, F 203° .

Le spectre U. V. de la base est indolique.



XIV



* Selon la convention utilisée pour les stéroïdes, β veut dire au-dessus du plan et α en dessous.

Le spectre I. R. présente à $1\,720\text{ cm}^{-1}$ une bande ester carboxylique non conjuguée.

L'oxydation chromique fournit de l'acide acétique et de l'acide propionique qui proviennent de la chaîne éthyle.

Cette chaîne, comme celle du corynanthéïdol (IX), résulte de l'hydrogénation catalytique de la chaîne éthylidène de la geissoschizine. L'atome d'hydrogène porté par l'atome de carbone 20 du dérivé XIV est donc α .

La configuration de l'atome de carbone 16 n'est pas déterminée. La formation de deux isomères à ce niveau pourrait expliquer le faible rendement en picrate cristallisé.

2) *L'action de LiAlH_4* sur la geissoschizine fournit deux produits cristallisés dont le spectre U. V. est indolique et dont le spectre I. R. ne présente aucune bande dans la région des carbonyles.

Le plus abondant $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ON}_2$, F 248° , possède deux hydrogènes actifs, un seul $\text{C} - \text{CH}_3$, et une bande $> \text{C} = \text{CH}_2$ dans son spectre I. R. à $1\,630\text{ cm}^{-1}$.

Le second, $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ON}_2$, F 205° , possède lui, deux $\text{C} - \text{CH}_3$ et n'a pas de bande d'insaturation visible dans son spectre I.R.

Ces résultats permettent d'attribuer respectivement au premier et au second de ces produits les structures XV et XVI.

3) Structure de l'apogeissoschizine.

Comme il a été indiqué précédemment, l'apogeissoschizine se forme au cours de l'hydrolyse de la geissospermine par l'acide chlorhydrique fumant. Elle peut être préparée, soit en traitant la geissoschizine à froid par cet acide, soit en chauffant cet alcaloïde dans l'acide polyphosphorique à 60°.

La base n'a pas été obtenue à l'état cristallisé. Elle a l'aspect d'un vernis incolore.

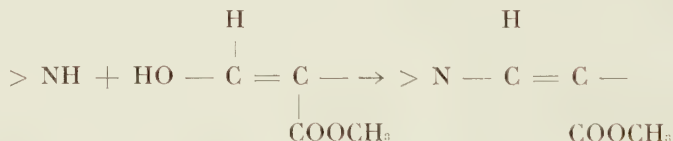
Elle donne un chlorhydrate qui cristallise dans l'éther-méthanol $C_{21}H_{22}O_2N_2$, HCl, F 145° et un iodométhylate $C_{21}H_{22}O_2N_2$, ICH₃, F 245° (α)_D²⁰ — 51° cristallisant dans le méthanol.

L'analyse de ces sels permet d'attribuer à la base la formule brute $C_{21}H_{22}O_2N_2$, soit une molécule d'eau en moins que la geissoschizine (X).

Comme la geissoschizine, l'apogeissoschizine possède un groupement méthoxy et une chaîne éthylidène, mais celle-ci n'a pu être hydrogénée.

Par contre, elle ne possède pas d'hydrogène mobile et n'a aucun caractère aldéhydique.

Ceci tend à prouver que la déshydratation de la geissoschizine se fait entre l'hydrogène actif du noyau indole et l'hydroxyle de la fonction énol pour donner une ène amine, conjuguée à une fonction ester :



L'apogeissoschizine paraît donc répondre à la formule XVII compatible avec la stéréochimie de la geissoschizine (X).

Le spectre U. V. de l'apogeissoschizine (fig. n° 5) est totalement différent de celui de la geissoschizine. Il correspond au chromophore indolique conjugué à la double liaison et à la fonction ester.

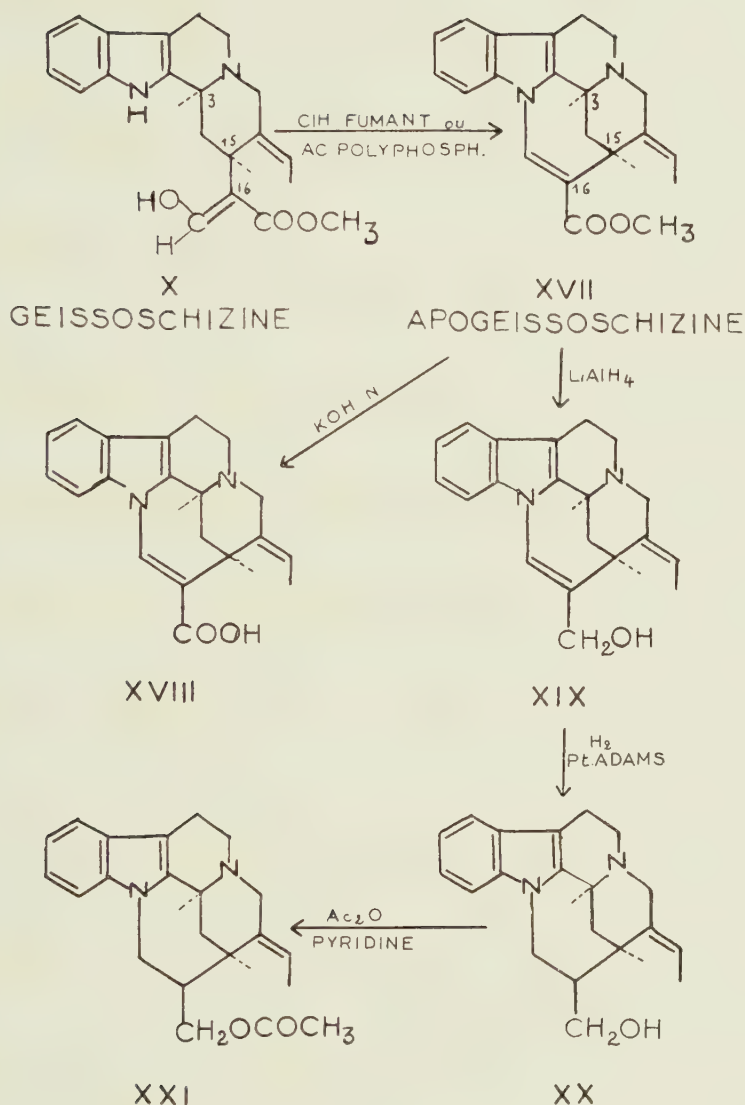
Le spectre I. R. de l'iodométhylate d'apogeissoschizine (fig. n° 6) comporte deux bandes respectivement à 1 695 cm⁻¹ et 1 640 cm⁻¹ qui correspondent au groupement ester $\alpha \beta$ insaturé.

La fonction ester de l'apogeissoschizine est saponifiée par la potasse alcoolique, normale à reflux. Il se forme l'acide apogeissoschizique (XVIII) $C_{20}H_{20}O_2N_2$, F 176°.

Cette fonction est réduite par LiAlH₄ en fonction alcool primaire. L'apogeissoschizol (XIX) obtenu, $C_{20}H_{22}ON_2$, F 245°, (α)_D²⁰ + 64° (pyridine) ne contient plus de méthoxy. Il possède un hydrogène actif correspondant à l'apparition de la fonction alcool.

Le spectre U. V. de l'apogeissoschizol (fig. n° 5) est décalé vers les faibles longueurs d'onde par rapport à celui de l'apogeissoschizine.

Son spectre I. R. comporte une bande d'insaturation $> \text{C} = \text{C} <$



TABEAU N° 4

à 1675 cm^{-1} qui correspond à la double liaison intracyclique (fig. n° 7).

Cette double liaison, dans l'apogeissoschizine (XVII) est conjuguée à la fonction ester et ne peut être hydrogénée, ni par voie catalytique, ni par le zinc et l'acide sulfurique.

Par contre, l'apogeissoschizol (XIX), au contact du platine Adams, fournit le dihydroapogeissoschizol (XX) $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ON}_2$, F 233° . Le spectre I. R. de ce dérivé ne comporte pas de bande d'insaturation

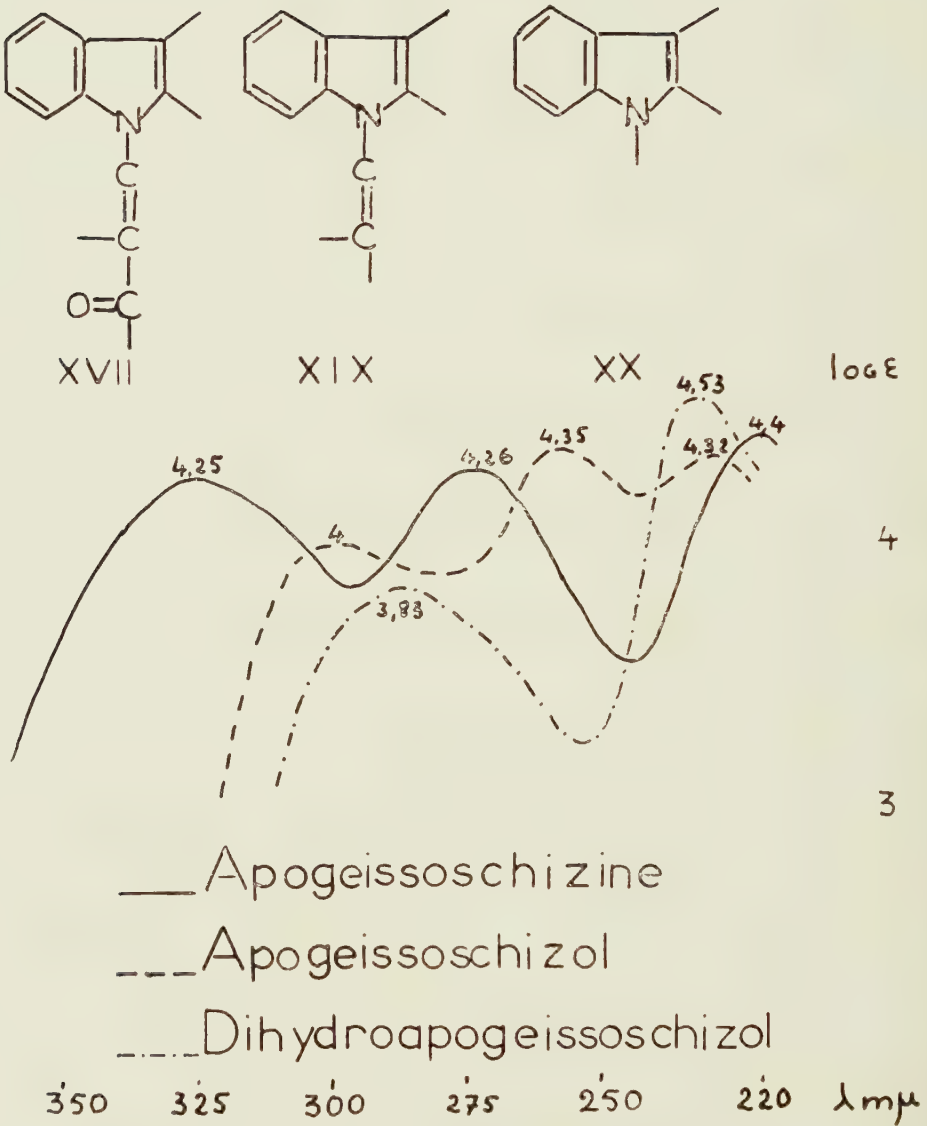


Fig. 5

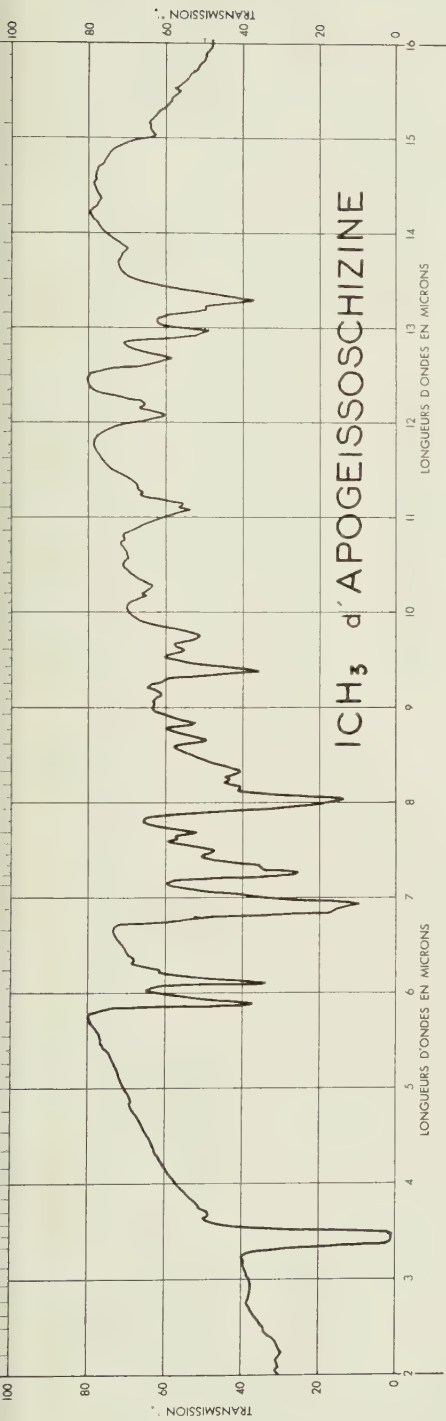


FIG. 6

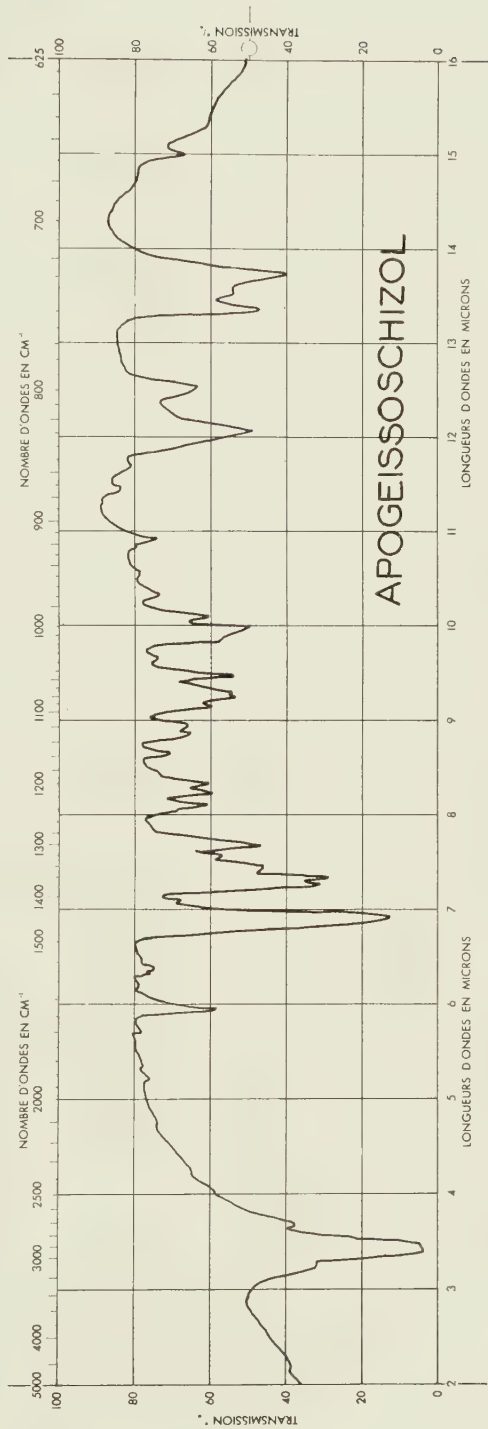


FIG. 7



FIG. 8

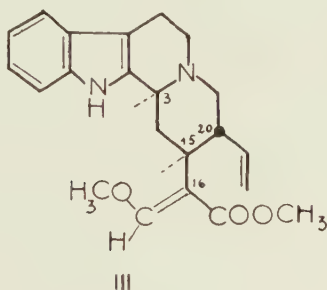
$> C = C <$ visible (fig. n° 8). Le spectre U. V. (fig. 5) devient indolique.

Le dihydroapogeissoschizol est obtenu avec un faible rendement (30 %) car l'hydrogénation de l'apogeissoschizol donne également un dérivé tétrahydrogéné non cristallisé qui correspond à la saturation de la double liaison intracyclique et en plus à l'hydrogénation de la chaîne éthylidène.

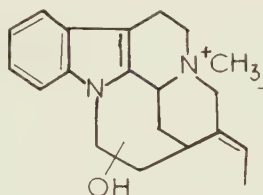
Le dihydroapogeissoschizol peut être acétylé. Il donne l'ester XXI, F 182°, dont le spectre I. R. présente à $1\,720\text{ cm}^{-1}$ et à $1\,220\text{ cm}^{-1}$ les bandes caractéristiques du groupement acétoxy.

L'ensemble des résultats précédents confirme la structure XVII proposée pour l'apogeissoschizine.

Il est intéressant de noter l'analogie de structure existant entre l'apogeissoschizine et un alcaloïde naturel, la mavacurine (XXII) isolée de différents *Strychnos* (*toxifera* et *melionana*) (23).



CORYNANTHEINE



MAVACURINE

La préparation de l'apogeissoschizine à partir de la geissoschizine présente de ce fait un grand intérêt biogénétique. Elle réalise en effet pour la première fois le passage d'un alcaloïde du type corynanthéine (III) à un alcaloïde comportant les cinq cycles de la mavacurine. Or, la corynanthéine, selon M.-M. JANOT et R. GOUTAREL (27) est un intermédiaire important dans la biogénèse des alcaloïdes indoliques.

4) Structure de la geissoschizoline.

La geissoschizoline est purifiée par cristallisations répétées dans le méthanol.

Elle se présente sous forme de gros prismes qui fondent à 80° en perdant leur solvant de cristallisation. Après séchage sous pression réduite à une température inférieure à 80°, la geissoschizoline fond à 126°, son pouvoir rotatoire dans l'éthanol est positif $(\alpha)_D^{21} + 32^\circ$.

L'analyse élémentaire fournit des chiffres compatibles avec la formule brute $C_{10}H_{20}ON_2$.

Deux des atomes d'hydrogène sont actifs. La geissoschizoline ne contient pas de méthoxyle.

Un seul groupement C — CH₃ est dosé par la méthode de Kuhn-Roth. L'oxydation chromique de la geissoschizoline fournit de l'acide acétique et de l'acide propionique qui ont été caractérisés par la méthode de P. KARRER (23) modifiée (24). Ce groupement fait donc partie d'une chaîne éthyle angulaire.

L'un des atomes d'azote est basique et tertiaire comme le montrent la préparation d'un moniodométhylate, $C_{10}H_{20}ON_2 \cdot I \cdot CH_3$, F 272° $(\alpha)_D^{21} + 38^\circ$ (méthanol), signalé antérieurement (16) (17) et celle

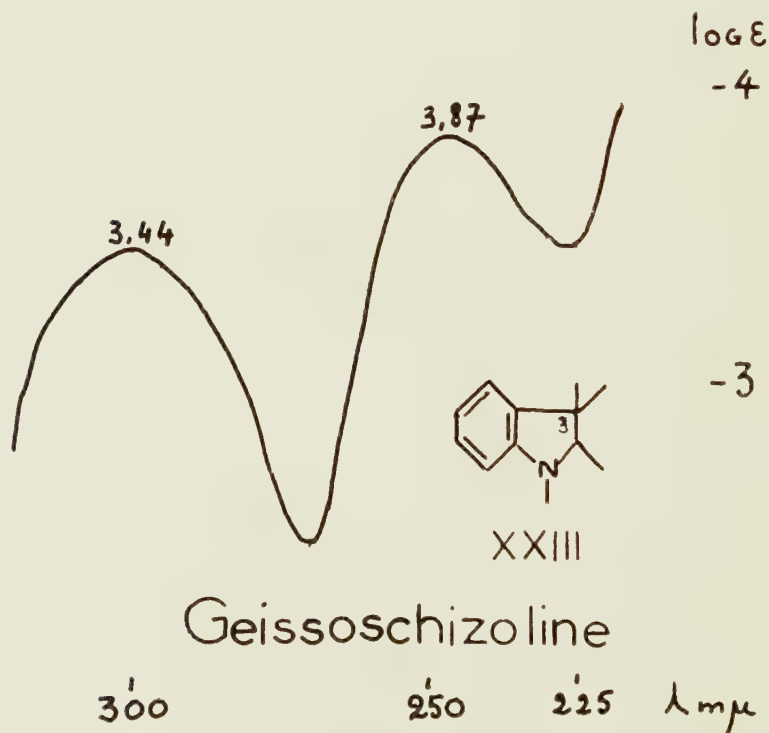


FIG. 9

d'un monochlorométhylate, $C_{10}H_{21}ON_2$, $ClCH_3$, F 290° ($\alpha_D^{21} + 49^\circ$ (méthanol)).

Bien que le dosage des groupements méthylimine ne soit pas nul (1,44 % au lieu de 5,03 % en théorie pour un groupement) l'examen du spectre N. M. R. * montre l'absence d'un groupement $N - CH_3$ dans la geissoschizoline.

Le second atome d'azote fait partie d'un noyau dihydro-indole comme le montre le spectre U. V. de la geissoschizoline (fig. n° 9) qui est celui d'un dihydro-indole 3-3' disubstitué (XXIII).

La geissoschizoline, traitée par l'anhydride acétique dans la pyridine, donne un dérivé diacétylé, $C_{22}H_{30}O_2N_2$, F 202° , ($\alpha_D^{20} + 44^\circ$ (méthanol)).

Le spectre I. R. de ce produit (fig. n° 12) présente les deux bandes caractéristiques du groupement acétoxy (à 1710 cm^{-1} et 1220 cm^{-1}) et une bande amide disubstitué à 1635 cm^{-1} .

Le spectre U. V. (fig. n° 10) est analogue à celui de la strychnine qui possède le chromophore XXIV.

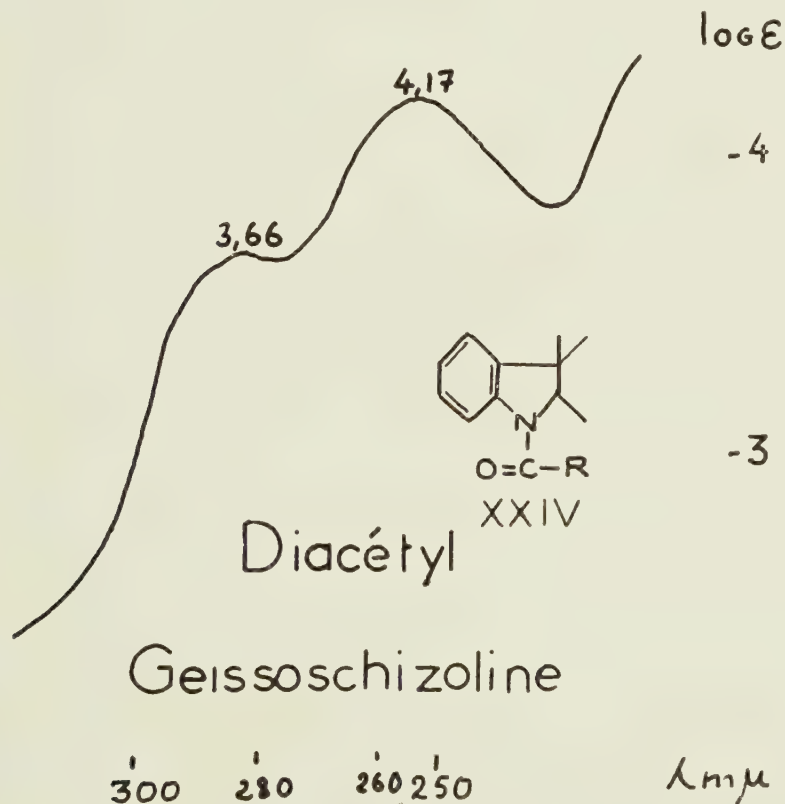


FIG. 10

* Je remercie M. E. W. WARHNOFF M. I. T., Cambridge, Massachusetts, qui a bien voulu me fournir ce document.

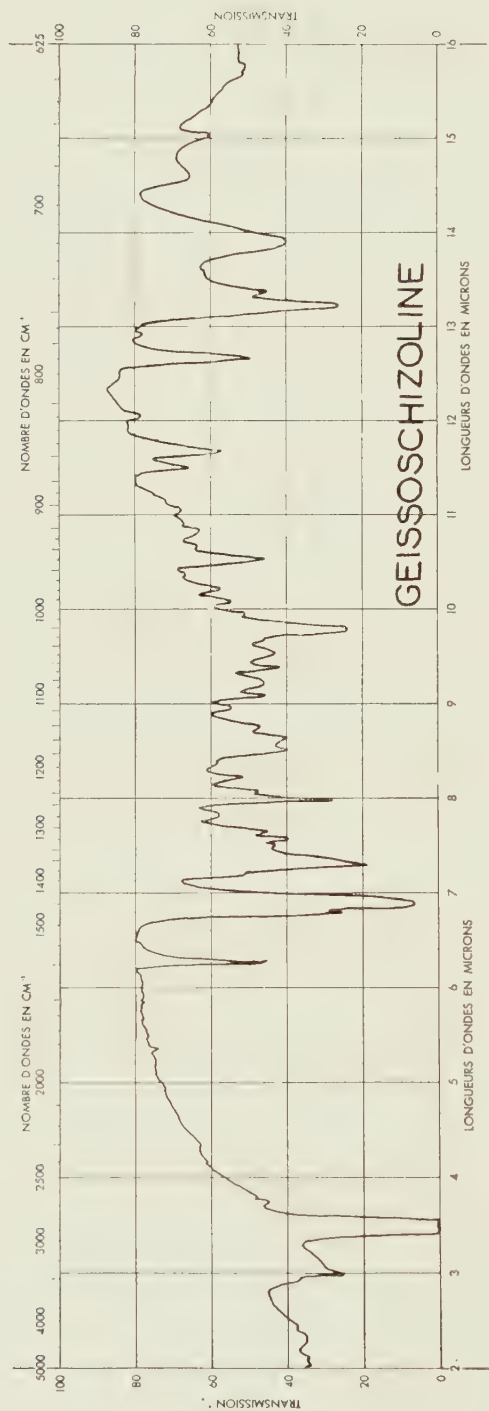
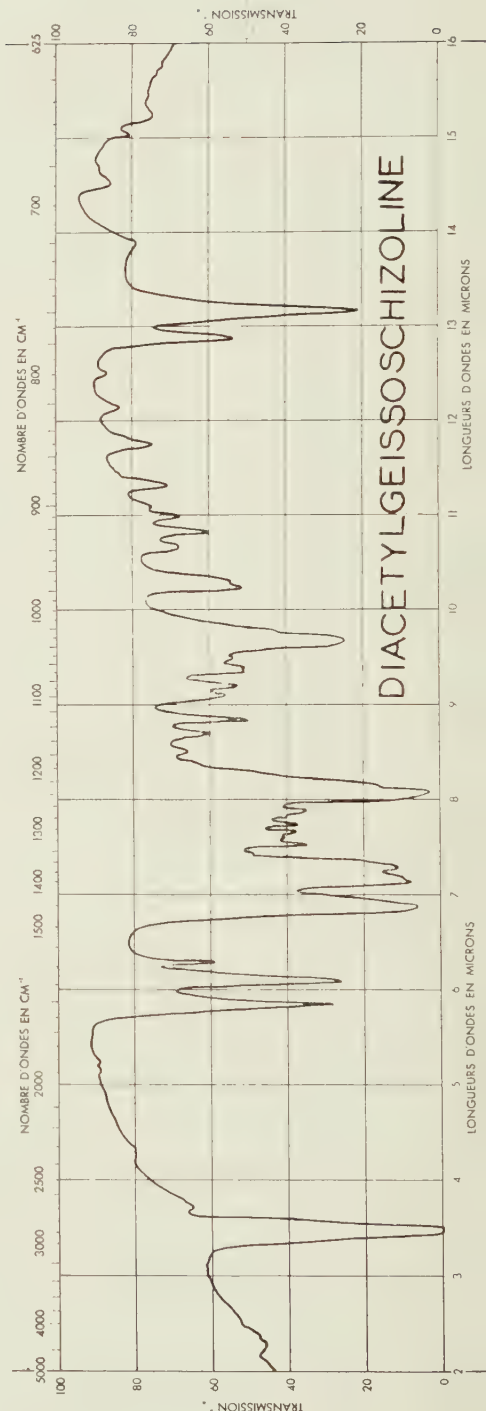
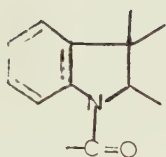
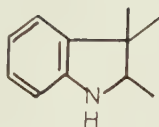


Fig. 11





XXIV



XXV

Ce résultat confirme la présence du noyau dihydro-indole dans la geissoschizoline. Il permet de plus de préciser que l'atome d'azote appartenant à cet hétérocycle est lié à un atome d'hydrogène (XXV). Il montre en outre que l'atome d'oxygène fait partie d'une fonction alcool.

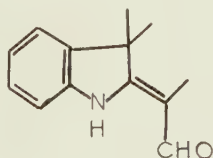
Malgré la présence d'un NH et d'un OH, le spectre I. R. de la geissoschizoline (fig. n° 11) ne présente qu'une large bande à $3\,350\text{ cm}^{-1}$.

Ceci laisse prévoir une chélation entre les deux groupements qui doivent donc être peu éloignés dans l'espace.

Cette hypothèse est confirmée par l'oxydation de la geissoschizoline, suivant la méthode d'Oppenauer en présence du butylate tertiaire de potassium.

Cette méthode fournit d'une part un aldéhyde amorphe dont le spectre I. R. présente une bande $\text{C}=\text{O}$ à $1\,690\text{ cm}^{-1}$. Elle permet d'isoler d'autre part un aldéhyde cristallisé jaune F 212° , dont le spectre I. R. présente une large bande à $1\,560\text{ cm}^{-1}$.

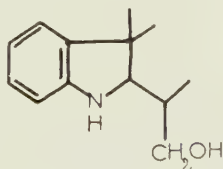
Le spectre U. V. (fig. n° 13) de ce dérivé est identique à celui décrit par P. KARRER et ses collaborateurs (37) pour la fluorocurarine qui comporte le chromophore XXVI.



XXVI

La présence dans ce dérivé du chromophore XXVI est confirmée d'ailleurs par son pouvoir rotatoire élevé et négatif : $(\alpha)_D^{21} = -897^\circ$ (éthanol) comparable à celui des alcaloïdes α méthylène indolinique (38).

La formation de ces deux aldéhydes montre que la fonction alcool de la geissoschizoline est primaire. Elle établit, en plus, sa position par rapport au noyau indolinique (formule partielle XXVII).



XXVII

La connaissance de cette formule, jointe d'une part à l'existence d'une chaîne éthylique et d'un atome d'azote tertiaire et d'autre part à la formation, d'après A. BERTHO, M. KOLL et M. I. FEROSIE (17) d'éthyl-3-pyridine, dans la dégradation par le zinc de la geissoschizoline, permet de proposer la structure XXVIII pour cet alcaloïde.

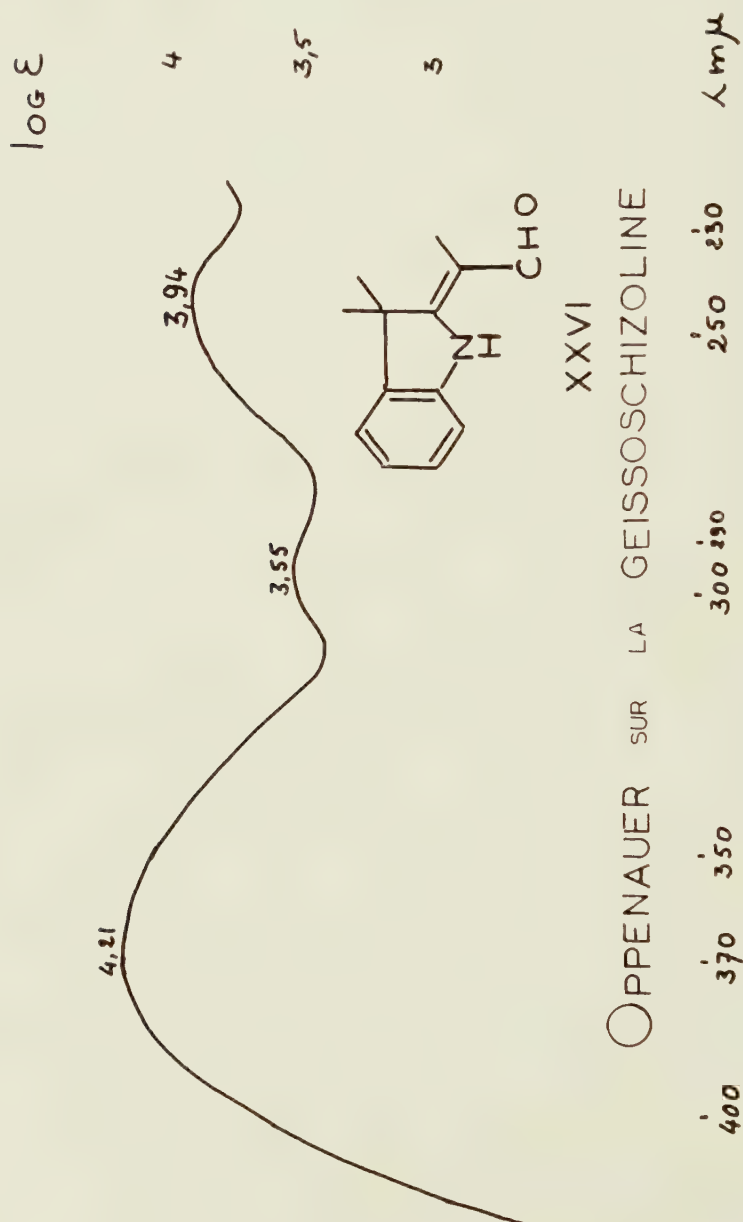
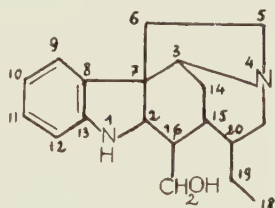


FIG. 13

Cette hypothèse est confirmée par mes travaux ultérieurs qui établissent en plus la stéréochimie de la geissoschizoline.

Nous verrons, en particulier, que la présence des cinq cycles de la formule XXVIII est confirmée par la préparation de deux dérivés de l'akuammicine à partir de la geissoschizoline.



XXVIII

GEISSOSCHIZOLINE

L'oxydation de la geissoschizoline par le permanganate de potassium dans l'acétone à 40° fournit, avec un rendement de 69 %, un dérivé cristallisé F 165° (α)_D²¹ — 362° (pyridine).

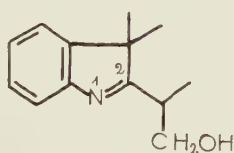
L'analyse permet d'attribuer à ce produit la formule brute, C₁₉H₂₁ON₂, soit deux atomes d'hydrogène de moins que la geissoschizoline.

Ce dérivé possède un seul C — CH₃ qui fait partie d'une chaîne éthyli angulaire.

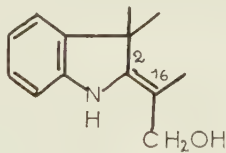
Le spectre I. R. (fig. n° 16) présente une bande d'absorption dans la région des NH ou OH à 3 200 cm⁻¹ et une autre bande à 1 560 cm⁻¹ correspondant à la présence d'une double liaison hydrogénable.

Le spectre U. V. (fig. n° 14) est très différent de celui d'un alcaloïde dihydro-indolique.

Deux positions sont donc possibles pour la double liaison : > C = N — en 1-2 (XXIX) ou > C = C < en 2-16 (XXX) *.



XXIX



XXX

Le dosage d'un seul hydrogène actif et la présence d'une bande d'absorption I. R. à 1 560 cm⁻¹ caractérisant selon P. KARRER (39) les alcaloïdes indoléniniques sont en faveur de XXIX.

Par contre, le pouvoir rotatoire élevé et négatif et la formation d'un monoiodométhylate, C₁₉H₂₁ON₂, ICH₃, F 262° (α)_D²⁰ — 81° (méthanol) font pencher pour XXX.

Ce dérivé sera donc représenté par la structure XXXI.

* L'examen des spectres de masse et RMN, effectués depuis la soutenance de cette thèse, montre que la double liaison se trouve en 1-2.

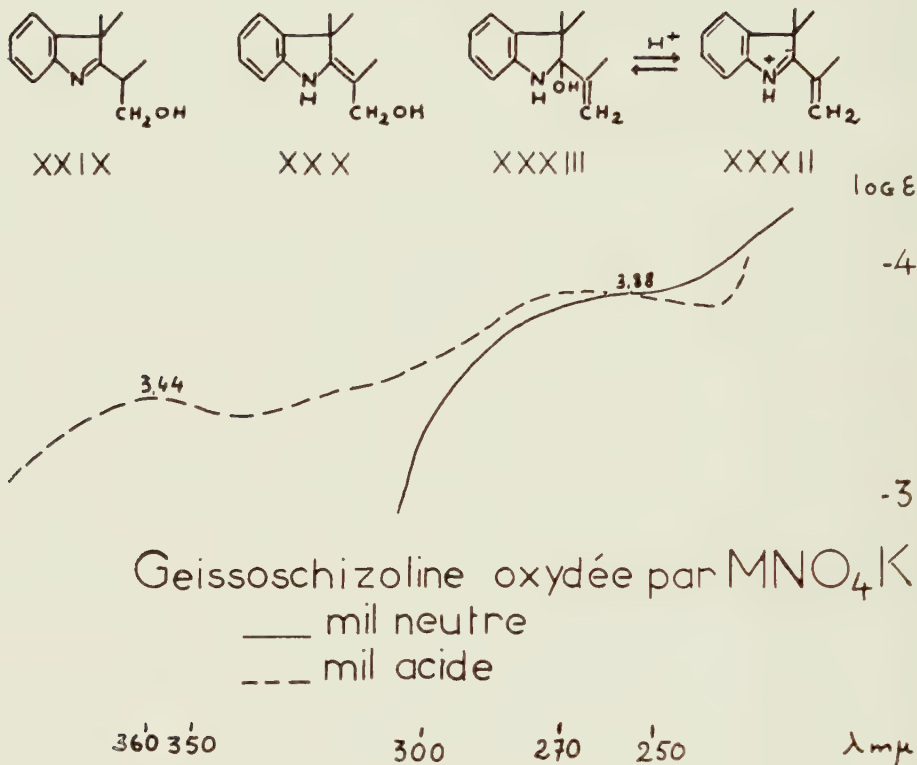
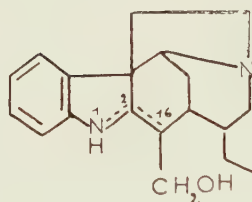
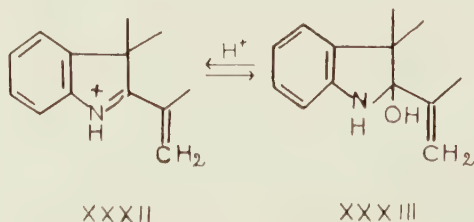


Fig. 14



XXXI

Celle-ci est confirmée d'ailleurs par le spectre U. V. (fig. n° 14) qui, en milieu neutre, peut correspondre à la sommation des chromophores XXIX et XXX. Quant au déplacement de ce spectre, en milieu acide, vers les grandes longueurs d'onde, il peut s'expliquer selon P. KARRER (37) par l'apparition possible d'un troisième chromophore (XXXII).



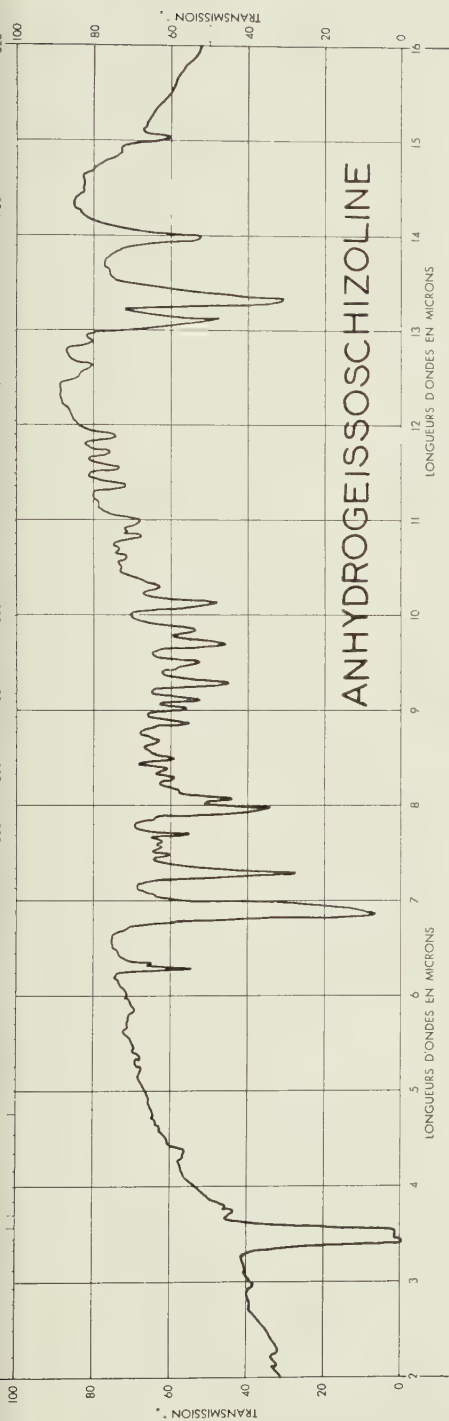


FIG. 15

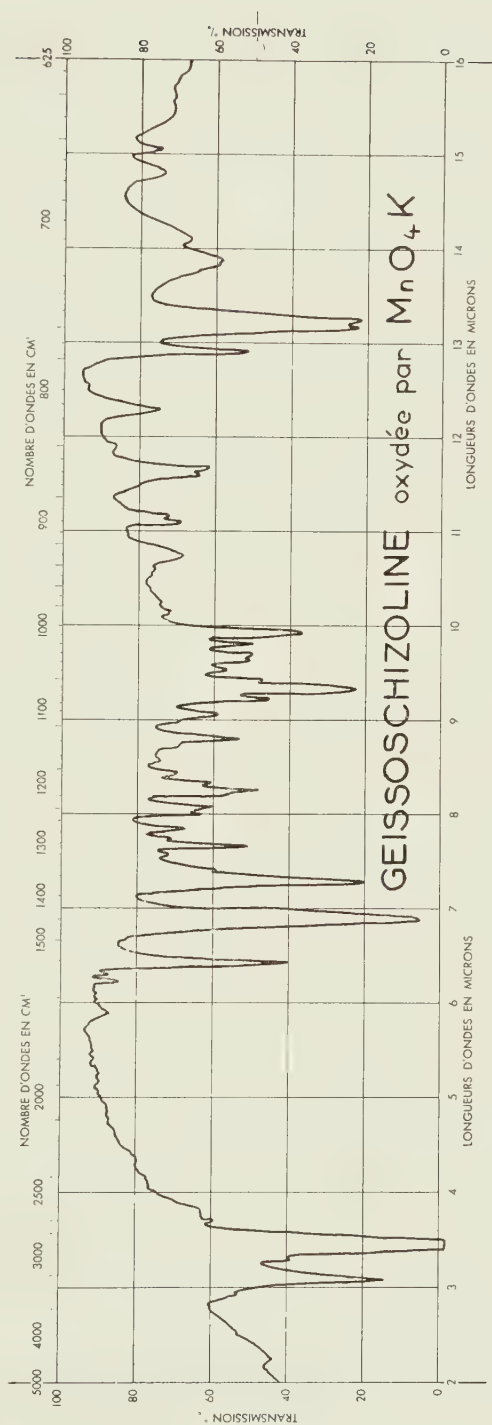
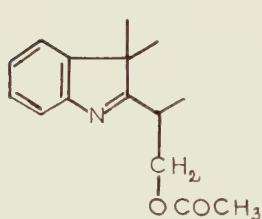


FIG. 16

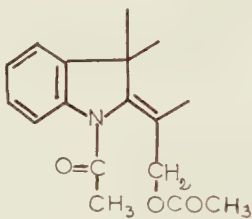
L'alcool tertiaire XXXIII se forme à partir de XXX à la suite d'une transposition allylique.

La migration possible de la double liaison explique sans doute qu'aucune des réactions effectuées avec le dérivé XXXI ne se soit montrée univoque :

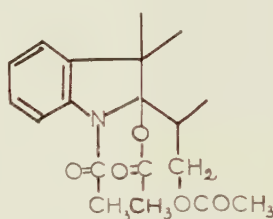
L'acétylation par l'anhydride acétique dans la pyridine fournit un produit non cristallisé dont le spectre I. R. présente une large bande à $1\,690\text{ cm}^{-1}$ correspondant à un ou plusieurs groupements acétoxy et une bande amide disubstituée à $1\,625\text{ cm}^{-1}$. Le spectre U. V. pourrait correspondre à la superposition des chromophores XXXIV, XXXV et même XXXVI qui, dans ce dernier cas, résulterait de l'addition d'anhydride acétique sur la double liaison $>C=N-$ (40).



XXXIV



XXXV



XXXVI

L'action du zinc et de l'acide sulfurique sur le produit XXXI et son hydrogénation catalytique fournissent des résultats intéressants qui seront utilisés pour établir la configuration absolue de la geissoschizoline.

STÉRÉOCHIMIE DE LA GEISSOSCHIZOLINE.

La configuration relative de la geissoschizoline est déterminée par la préparation de l'anhydrogeissoschizoline.

La geissoschizoline réagit avec le chlorure de tosyloxy dans la pyridine, pour donner un tosylate (XXXVII) non cristallisé.

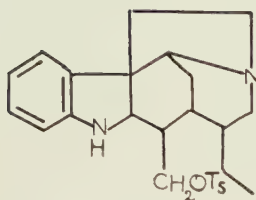
Traité par la soude alcoolique normale à reflux ou par LiAlH_4 , ce tosylate fournit avec des rendements respectifs de 32 % et 18 % l'anhydrogeissoschizoline, $F\ 128^\circ$, $(\alpha)_D^{20} + 48^\circ$ (éthanol).

L'analyse permet d'attribuer à cette molécule la formule brute $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2$ (PM : calculé = 280, trouvé = 275-300), soit une molécule d'eau de moins que la geissoschizoline.

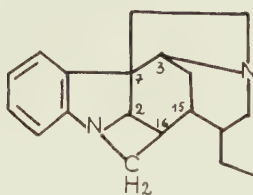
Cette base désoxygénée comporte un seul $C-CH_3$ et n'absorbe pas d'hydrogène en présence de platine Adams.

Elle ne possède plus d'hydrogène actif et ne peut être acétylée. Ceci tend à prouver que la déshydratation de la geissoschizoline se fait entre l'hydrogène actif porté par l'atome d'azote indolinique et la fonction alcool primaire (tosylée).

L'anhydrogeissoschizoline correspond donc à la structure XXXVIII, caractérisée par la présence d'un cycle azoté à quatre éléments et celle de deux atomes d'azote tertiaires.



XXXVII



XXXVIII

Cette structure est confirmée par la préparation d'un dipicrate, $C_{19}H_{24}N_2$, 2 $C_6H_5N_3O_7$, F 230° , $(\alpha)_D^{21} + 41^\circ$ (pyridine).

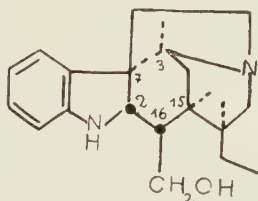
Elle est en accord avec les caractéristiques spectrales.

Le spectre I. R. (fig. n° 15) ne comporte aucune bande d'absorption dans la région des NH ou OH ni dans la région des doubles liaisons ($>C=C<$ ou $>C=N-$) en dehors de la bande dihydro-indole à 1580 cm^{-1} .

Le spectre U. V. (mix. : λ 240 $m\mu$, log. ϵ 3,75 ; λ 285 $m\mu$, log. ϵ 3,46) est légèrement décalé vers les faibles longueurs d'onde par rapport à celui de la geissoschizoline.

L'examen des modèles moléculaires montre d'une part que la formation d'anhydrogeissoschizoline (XXXVIII) n'est possible que si les atomes d'hydrogène portés par les atomes de carbone 2 et 16 de la geissoschizoline sont cis entre eux et qu'elle est beaucoup plus facile s'ils sont trans par rapport à celui porté par l'atome de carbone 15. Il permet de constater d'autre part que la configuration des atomes de carbone 3 et 7 est nécessairement fixée par celle du carbone 15.

Ce résultat permet d'attribuer à la geissoschizoline la configuration relative la plus probable : XXXIX.



XXXIX

La configuration absolue est déterminée par les relations qui existent entre la geissoschizoline, l'akuammicine et l'aldéhyde de WIELAND-GUMLICH (XLI) dont la structure et la stéréochimie sont démontrées de façon certaine (38) (41) (42) (43) (44).

Il est en effet possible de préparer :

- 1) à partir de la geissoschizoline deux dérivés de l'akuammicine,
- 2) à partir de l'akuammicine, d'une part la geissoschizoline et d'autre part un dérivé de l'aldéhyde de WIELAND-GUMLICH.

L'akuammicine répond à la formule XLVIII proposée par K. AGHORAMURTHY et R. ROBINSON (45), et confirmée par trois

équipes de chercheurs : K. BERNAUER, W. ARNOLD, C. WEISSMANN, H. SCHMID et P. KARRER (39), G. F. SMITH et J. T. WROBEL (46) (47), et J. LÉVY, J. LE MEN et M.-M. JANOT (48).

La préparation à partir de la geissoschizoline, de deux dérivés de l'akuammicine (XLVIII) est réalisée grâce aux réactions suivantes (tableau n° 5) :

La geissoschizoline (XL), oxydée par le permanganate de potassium, fournit comme nous l'avons vu, le produit déshydrogéné XXXI.

L'hydrogénation catalytique de ce dérivé en présence de platine Adams fournit deux produits cristallisés, dont le spectre U. V. est dihydro-indolique.

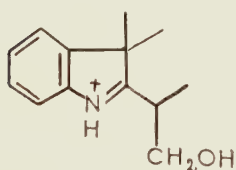
Tous deux possèdent la même formule brute, $C_{10}H_{20}ON_2$, et leurs spectres I. R. sont voisins.

Le premier est la geissoschizoline, elle-même.

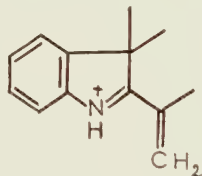
Le second, analysé sous forme d'iodométhylate, $C_{10}H_{20}ON_2 \cdot ICH_3$, F 265°, $(\alpha)_D^{21} + 28^\circ$ (méthanol) est un isomère de la geissoschizoline. Nous verrons qu'il peut être représenté par la formule XLIV.

L'action du zinc et de l'acide sulfurique sur le même dérivé XXXI fournit également deux produits cristallisés :

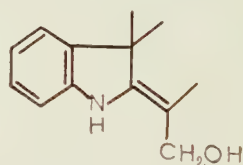
L'un est la geissoschizoline (XL). Celle-ci, selon un mécanisme proposé par G. F. SMITH (47) pour la même réaction appliquée à un produit analogue à XXXI, se formerait par hydrogénation de XXIX.



XXXIX



XXXII



XXX

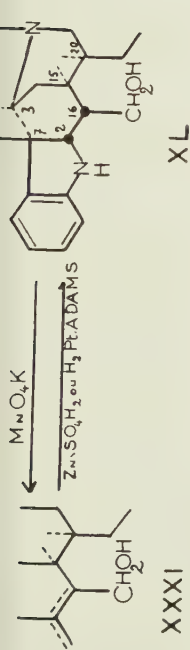
Le second, $C_{10}H_{20}N_2$, F 182°, $(\alpha)_D^{20} + 30^\circ$ (éthanol) possède la structure XLIII. Sa formation peut s'expliquer par l'hydrogénation du dérivé XXXII qui, nous l'avons vu, peut se former en milieu acide à partir de XXXI. Les conditions de la réaction semblent peu favorables à une isomérisation de l'alcool allylique (XXX) en aldéhyde saturé, qui serait réduit en XLIII par une réaction de CLEMMENSEN.

Les deux dérivés XLIII et XLIV sont identiques à deux produits obtenus dans notre laboratoire par J. LÉVY à partir de l'akuammicine (XLVIII) (tableau n° 5).

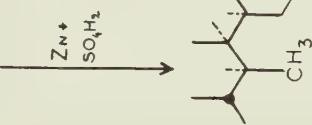
Cet alcaloïde réduit par $LiAlH_4$ donne une base désoxygénée (XLVII). L'hydrogénation catalytique de la chaîne éthylidène et du méthylène de ce dérivé fournit la base XLIII.

Le dérivé XLIV se forme au cours de la préparation de la geissoschizoline (XL) à partir de l'akuammicine (XLVIII) (tableau n° 5) (49).

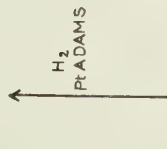
L'akuammicine, traitée par le zinc et l'acide sulfurique donne la



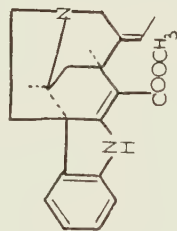
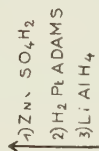
XXXI



XLIII

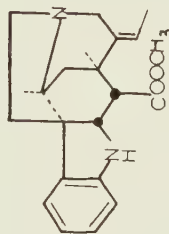


XLVII

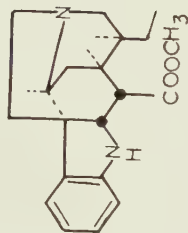
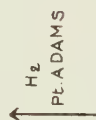


XLV III

AKUAMMICINE



XLIX

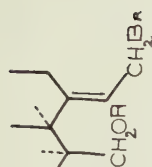
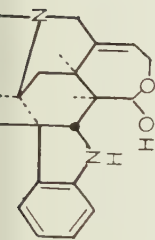


XLV

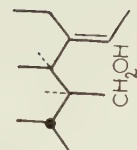
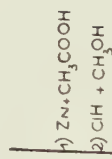


XL I

Ald. de WIELAND-GÜMLICH



XLII: R = COCH₃



XLVI

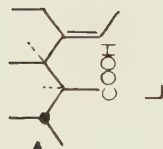


TABLEAU N° 5

dihydroakuammicine (XLIX). L'hydrogénation de ce dérivé en présence de platine Adams conduit à la tétrahydroakuammicine (XLV). La réduction de la fonction ester par LiAlH_4 fournit la geissoschizoline (XL).

La préparation à partir de l'akuammicine d'un dérivé de l'aldéhyde de WIELAND-GUMLICH (tableau n° 5) a été réalisée dans notre laboratoire (48).

L'hydrogénation de l'akuammicine par le zinc et l'acide sulfurique donne, nous l'avons vu, la dihydroakuammicine (XLIX). Celle-ci, saponifiée par la potasse méthanolique à reflux, fournit l'acide L. La réduction de cet acide donne l'alcool XLVI déjà préparé à partir de l'aldéhyde de WIELAND-GUMLICH (XLI) par K. BERNAUER, F. BERLAGE, W. V. PHILIPSBORN, H. SCHMID et P. KARRER (38) selon les réactions indiquées dans le tableau n° 5.

Les résultats précédents, résumés dans le tableau n° 5, montrent que la geissoschizoline a la même conformation que l'aldéhyde de WIELAND-GUMLICH au niveau des atomes de carbone 3, 7 et 15. En particulier, les atomes d'hydrogène 3 et 15 sont α .

Ils montrent aussi que l'atome d'hydrogène porté par l'atome de carbone 2 de la geissoschizoline (XL) est β comme celui de l'alcool XLVI (dont la configuration est connue) car ces deux produits peuvent être préparés, sans épimérisation possible de ce carbone, à partir d'un même dérivé : la dihydroakuammicine (XLIX).

Ils démontrent donc que les atomes d'hydrogène fixés en 2 et 16 (nécessairement cis entre eux pour permettre la formation d'anhydrogeissoschizoline), sont bien trans par rapport à celui fixé en 15.

Ces résultats confirment ainsi la configuration relative proposée précédemment pour la geissoschizoline (page 45) et établissent en même temps sa configuration absolue (XL). La configuration du carbone 20, indiquée dans cette formule, est déduite de la préparation de la geissoschizoline à partir de l'akuammicine (XLVIII). La chaîne éthyle fixée sur cet atome de carbone peut être obtenue par hydrogénation de la chaîne éthylidène de l'akuammicine. Ce résultat indique que l'atome d'hydrogène en 20 est α car l'encombrement de la molécule est tel que la fixation de cet élément est beaucoup plus facile en cette position.

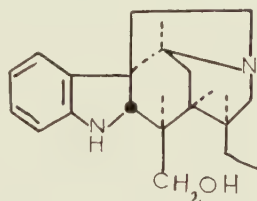
La configuration absolue de la geissoschizoline établie par les résultats précédents peut être utilisée pour déterminer celle de ses dérivés, en particulier XLIV et XLIII*.

Le dérivé XLIV obtenu par déshydrogénation de la geissoschizoline, puis réhydrogénation de la double liaison créée en 1-2 ou 2-16 ne peut différer de cet alcaloïde que par la configuration des atomes de carbone 2 et 16.

Il n'est pas 2 β 16 α car la base, F 85°, diffère nettement par son

* La configuration de la dihydroakuammicine (XLIX) et celle de la tétrahydroakuammicine (XLV) préparées par J. LÉVY, sont nécessairement la même que celle de la geissoschizoline. La saponification de XLIX entraîne une épimérisation de l'atome de carbone 16.

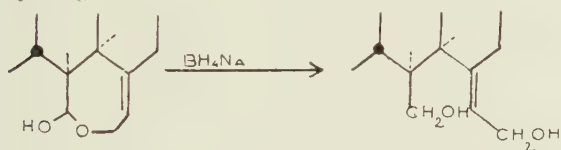
point de fusion de l'alcool LI, F 218° **. Mais il peut être 2 α et 16 β ou 2 α et 16 α . C'est pourquoi il est représenté par la formule XLIV dans laquelle la configuration de l'atome de carbone 16 reste à préciser.



LI

La configuration du dérivé XLIII ne peut être déterminée en toute rigueur. La raison invoquée pour fixer celle de l'atome de carbone 20 de la geissoschizoline permet de penser que les hydrogènes portés par les atomes de carbone 16 et 20 de XLIII sont α .

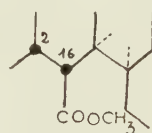
Quant à la configuration du carbone 2, elle est probablement identique à celle de l'atome correspondant de la geissoschizoline, car ces deux produits se forment au cours de la même réaction à partir de XXXI et si l'on en croit les mécanismes invoqués (page 46), par hydrogénation de la double liaison $>C=N-$.



XLI

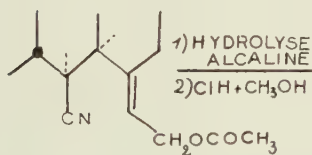
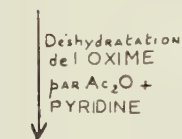
Ald de WIELAND, GÜMLICH

LII

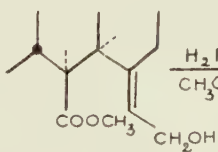


XLV

TETRAHYDROAKUAMMINE

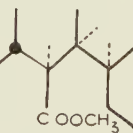
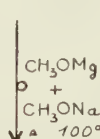


LIII



LIV

TABLEAU N° 6



LV

Les conclusions précédentes sont confirmées par les travaux récents de G. F. SMITH et ses collaborateurs (47) * (tableau n° 6).

** Communication personnelle du Professeur P. KARRER au Professeur M. M. JANOT.

* Communication personnelle de G. F. SMITH au Professeur JANOT.

Ces auteurs ont préparé à partir de l'aldéhyde de WIELAND-GUMLICH (XLI), le dérivé LIV, dont ils ont prouvé la configuration absolue en montrant qu'il donnait le même diol (LII) que cet aldéhyde.

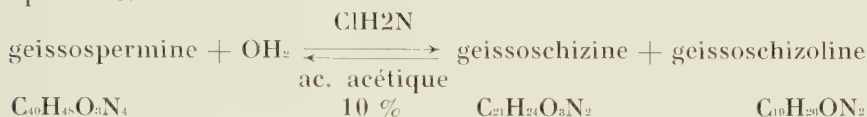
L'hydrogénation de LIV en présence de platine Adams et d'acide perchlorique dans le méthanol fournit le dérivé LV qui peut être obtenu aussi par isomérisation de la tétrahydroakuammicine (XLV) au moyen du méthanolate de sodium et de magnésium.

Ce résultat prouve la configuration de la tétrahydroakuammicine qui ne peut différer de son isomère (LV) que par la conformation du carbone 16. Il confirme de ce fait celle de la geissoschizoline (XL) qui, nous l'avons vu, est identique à celle de la tétrahydroakuammicine (XLV).

5) Structure de la geissospermine.

Comme nous l'avons indiqué page 20, la geissospermine est hydrolysée en milieu chlorhydrique, en geissoschizine et en geissoschizoline.

Inversement, en milieu acétique, à pH 5, les deux parties, geissoschizine et geissoschizoline, se condensent pour donner la geissospermine.



Ce résultat confirme la formule brute, $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{N}_4$ précédemment proposée pour la geissospermine et montre que cet alcaloïde contient tous les éléments de la geissoschizoline et de la geissoschizine moins une molécule d'eau.

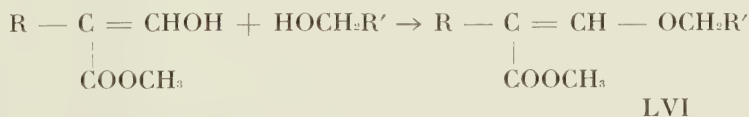
Il ne reste ainsi qu'à préciser le mode de liaison qui unit ces deux parties dans la molécule de geissospermine.

La geissospermine possède deux groupements $\text{C}-\text{CH}_3$ et un méthoxy. Deux des quatre atomes d'azote sont tertiaires, comme le montre la préparation d'un diiodométhylate, $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{N}_4 \cdot 2 \text{ I CH}_3$, $\text{F } 239^\circ (\alpha)_{\text{D}}^{20} = 29^\circ$ (méthanol).

La geissospermine n'est pas soluble dans les solutions aqueuses de soude et ne donne pas de dinitro-2-4-phénylhydrazone. Elle ne peut pas non plus être acétylée par l'anhydride acétique dans la pyridine.

La geissospermine ne contient donc ni la fonction aldéhyde éno-lisable de la geissoschizine, ni la fonction alcool de la geissoschizoline.

Pourtant l'examen des spectres I. R. (fig. n° 17) et U. V. (fig. n° 19) élimine la possibilité d'une liaison des deux parties de la geissospermine par une fonction éther d'énol résultant de la condensation des deux fonctions précédentes :



En effet, le spectre U. V. (fig. n° 19) de la geissospermine correspond à la sommation de deux chromophores respectivement indolique et indolinique et élimine la possibilité du chromophore LVI.

De plus, la position de la bande ester à 1720 cm^{-1} dans le spectre I. R. de la geissospermine (fig. n° 17) indique que cette fonction n'est pas conjuguée à une double liaison.

Enfin, ce type de liaison (LVI) est définitivement exclus par la présence dans la molécule d'un seul hydrogène actif qui indique qu'au moins un des deux atomes N(a) de la geissospermine est substitué.

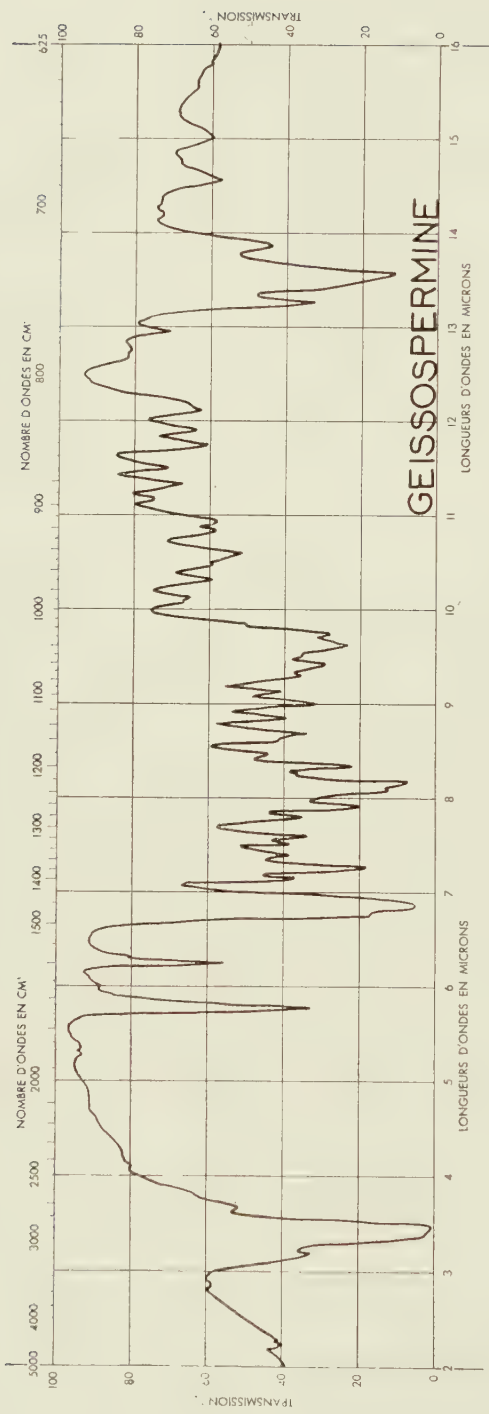


Fig. 17

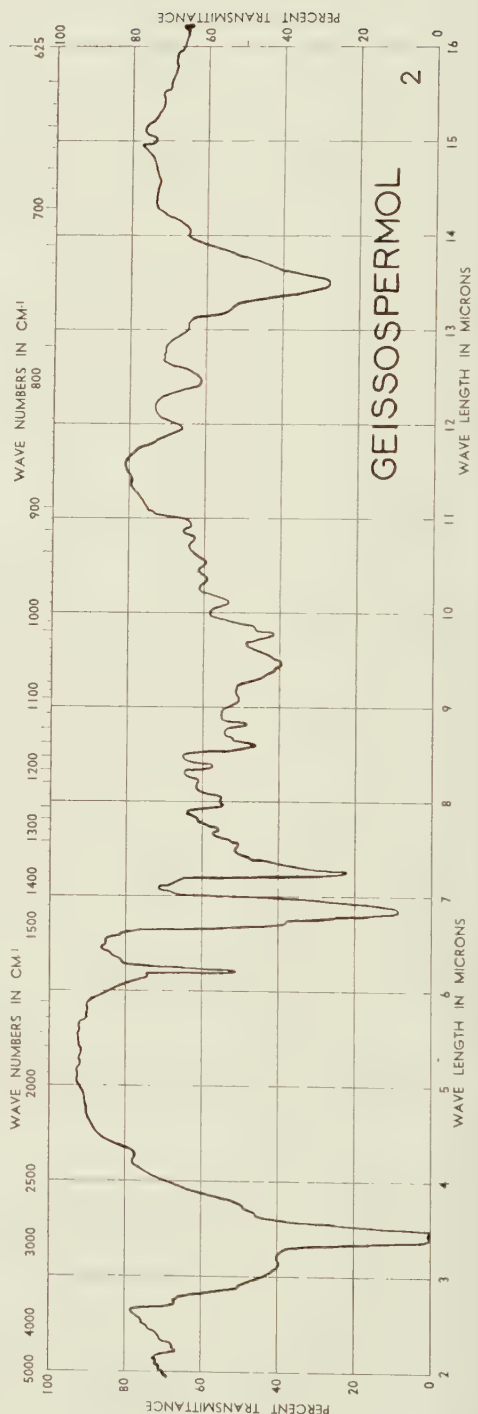


Fig. 18

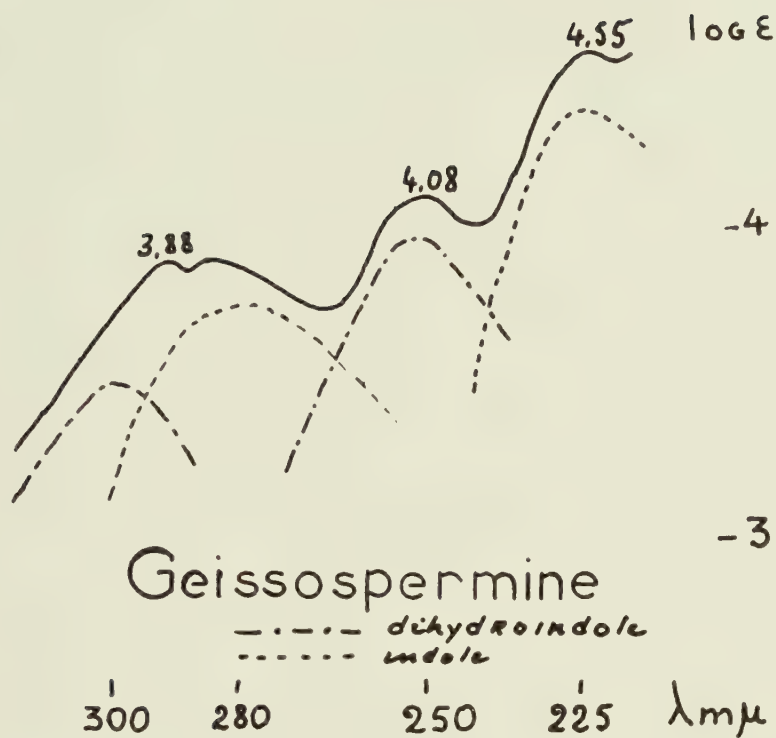
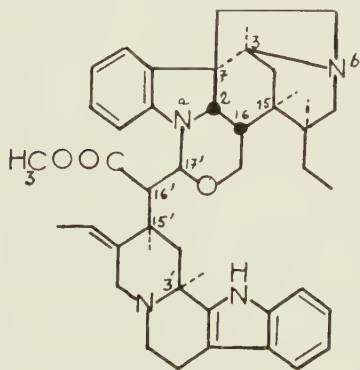
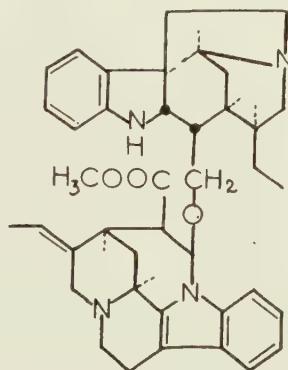


Fig. 19

Par contre, les résultats précédents sont compatibles avec deux formules possibles : LVII et LVIII. Dans la première, c'est le N (a) H de la geissoschizine qui est libre. Dans la seconde, c'est celui de la geissoschizoline.



LVII



LVIII

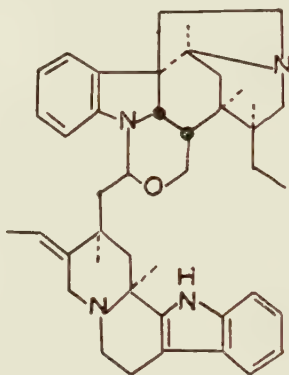
GEISSOSPERMINE

Le fait que la geissospermine ne peut être acétylée fait de suite opter pour la formule LVII car le N(a) H de la geissoschizoline est acétylable tandis que celui de la geissoschizine ne l'est pas.

La structure LVII est confirmée par l'étude de la condensation de la geissoschizoline avec des aldéhydes plus ou moins complexes.

A pH 5, dans l'acide acétique à 10 %, la geissoschizoline se condense avec la descarbométhoxygeissoschizine, ou geissoschizal (XI), pour donner la descarbométhoxygeissospermine (LIX), $C_{28}H_{40}ON_3$, F 237°, $(\alpha)_D^{20} - 12^\circ$ (éthanol) vraisemblablement identique au produit de saponification de la geissospermine (F 248°) obtenu par H. RAPOPORT (22).

Son spectre U. V. est analogue à celui de la geissospermine, son spectre I. R. ne comporte pas la bande ester de cet alcaloïde.



LIX

Dans les mêmes conditions, la geissoschizoline (tableau n° 7) se condense avec l'aldéhyde formique pour donner la carbogeissoschizoline, $C_{20}H_{26}ON_2$, F 177°, $(\alpha)_D^{20} + 112^\circ$ (méthanol) dont l'iodométhylate $C_{20}H_{26}ON_2$, ICH₃ fond à 263°. Elle se condense aussi avec l'acétaldéhyde pour donner la méthylcarbogeissoschizoline cristallisée sous forme d'un moniodométhylate, $C_{21}H_{28}ON_2$, ICH₃, F 245°, $(\alpha)_D^{20} + 3^\circ$ (méthanol).

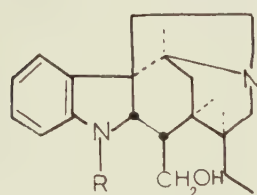
Ces deux produits ne possèdent pas d'hydrogène mobile. Leur spectre I. R. ne présente aucune bande dans la région des NH ou OH et ils ne peuvent être acétylés.

Ces résultats permettent d'attribuer respectivement à la carbogeissoschizoline et à la méthylcarbogeissoschizoline les formules LXIII et LXIV.

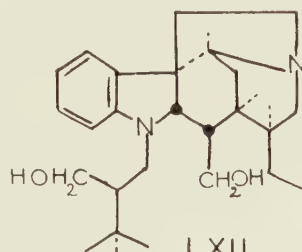
La préparation de la carbogeissoschizoline et de la méthylcarbogeissoschizoline démontre qu'en milieu acide faible le N(a) H et la fonction alcool de la geissoschizoline peuvent réagir avec une fonction aldéhyde pour donner le cycle tétrahydrométoxazine qui caractérise la formule LVII.

Par contre, dans le même milieu, à pH 5, la geissoschizine ne se

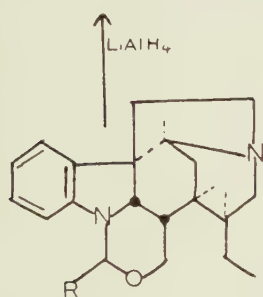
condense pas avec le méthanol. Ce résultat montre que la condensation des groupements N (a) H et aldéhyde de la geissoschizine avec la fonction alcool de la geissoschizoline, conformément à la formule LVIII, n'est pas possible dans les conditions utilisées pour la synthèse de la geissospermine.



LX: R = CH₃ LXI: R = C₂H₅

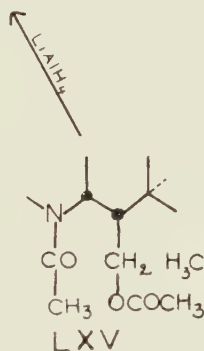


LXII

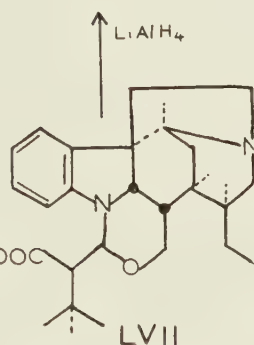


LXIII: R = H

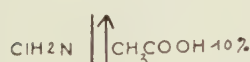
LXIV: R = CH₃



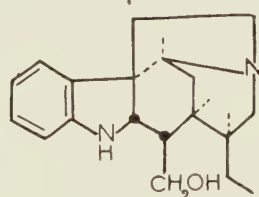
LXV



LVII



RCHO



XL



GEISSOSCHIZINE

TABLEAU N° 7

Comme la geissospermine (tableau n° 7), la carbogeissoschizoline (LXIII) et la méthylcarbogeissoschizoline (LXIV) sont hydrolysées par l'acide chlorhydrique 2 N en donnant la geissoschizoline et un aldéhyde : l'aldéhyde formique dans le premier cas, l'acétaldéhyde dans le second. Ces deux aldéhydes ont été caractérisés sous forme de dinitro-2-4-phénylhydrazone.

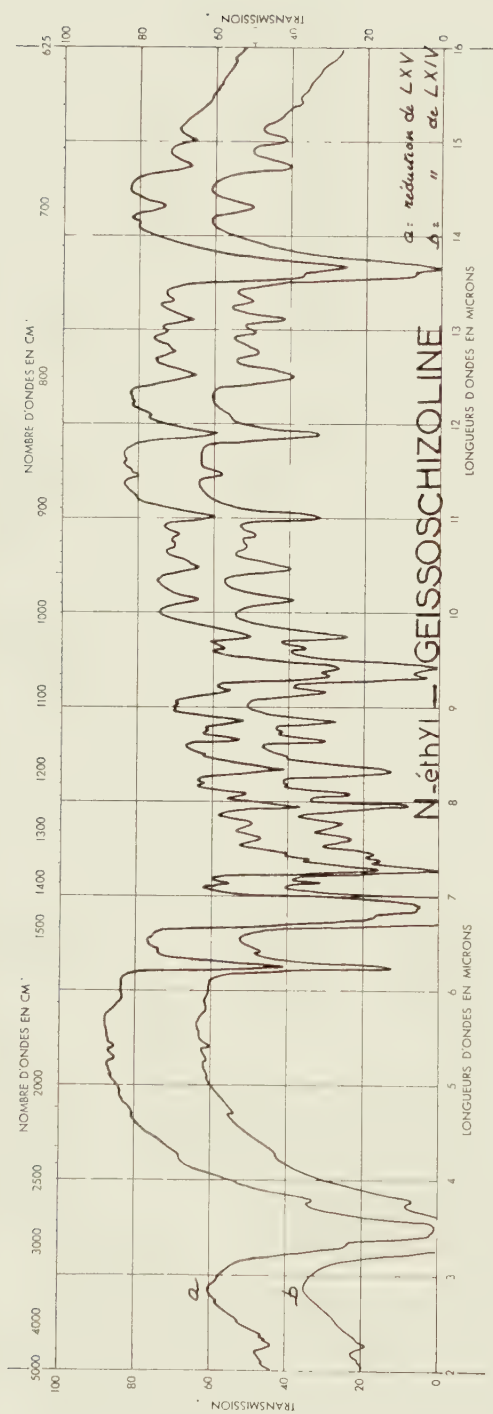
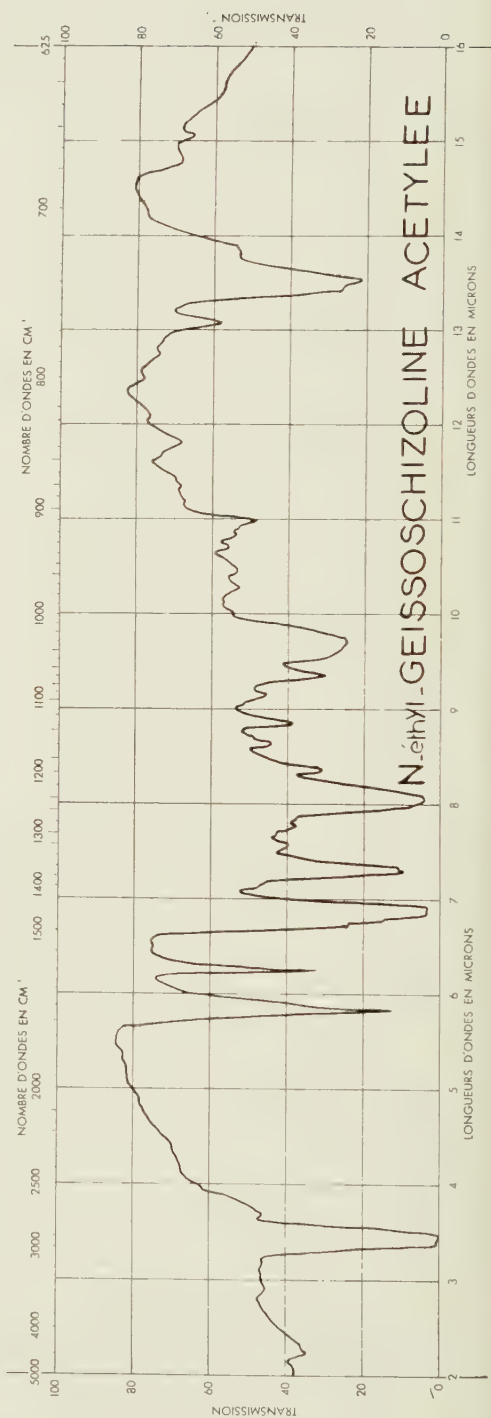
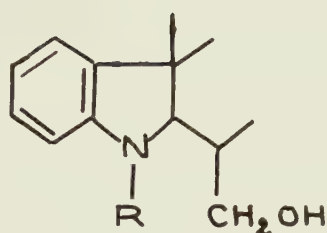
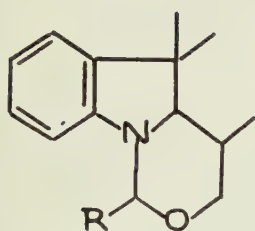


Fig. 20





- Geissospermine
 - - - Geissospermol } $z = 0,5$
 + + + Méthylcarbogeissoschizoline : $z = 0$
 - - - N éthylgeissoschizoline : $z = 0$

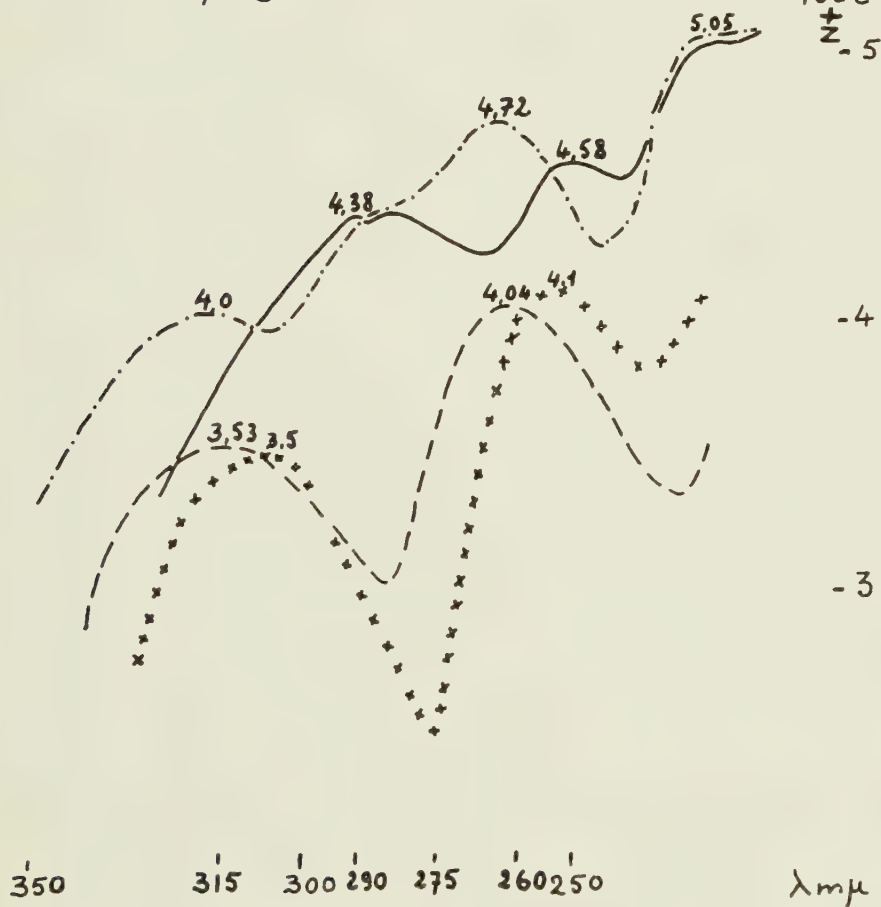


FIG. 22

La formule LVII est encore confirmée par la similitude de comportement de la méthylcarbogeissoschizoline et de la geissospermine vis-à-vis de LiAlH_4 (tableau n° 7).

Traitée par LiAlH_4 dans l'éther et le tétrahydrofurane à reflux, la méthylcarbogeissoschizoline fournit un produit cristallisé qui a été identifié avec la N(a) éthylgeissoschizoline (LXI), $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ON}_2$, F 189° , $(\alpha)_{\text{D}}^{20} = 15^\circ$ (méthanol) obtenue par réduction de la diacétylgeissoschizoline (LXV) au moyen de LiAlH_4 (spectre I. R., fig. n° 20).

Ce produit possède un groupement N — alcoyl et un hydrogène actif. Il donne un dérivé monoacétylé $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_2$, F 90° , $(\alpha)_{\text{D}}^{20} = 54^\circ$ (éthanol) (spectre I. R. = bandes acétoxy à 1720 cm^{-1} et 1240 cm^{-1}) (fig. n° 21).

Dans les mêmes conditions, la carbogeissoschizoline conduit à la N(a) méthylgeissoschizoline (LX), mais celle-ci n'a pu être obtenue à l'état cristallisé.

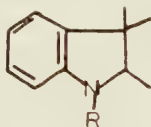
L'action de LiAlH_4 sur la geissospermine conduit à un produit cristallisé, le geissospermol, $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{N}_2$, F 180° , $(\alpha)_{\text{D}}^{20} = 82^\circ$ (éthanol).

La structure LXII de ce dérivé se déduit de celle de la N(a) éthylgeissoschizoline. Ici aussi, le cycle tétrahydrométoxazine est ouvert avec apparition d'une fonction alcool. De plus, le groupement ester est réduit en alcool primaire. Le spectre I. R. ne présente pas de bande ester (fig. n° 18) et le dosage des méthoxy est nul.

Le geissospermol par acétylation fournit un dérivé possédant deux groupements acétoxy (spectres I. R., bandes larges à 1720 cm^{-1} et 1220 cm^{-1}).

Le spectre U. V. du geissospermol (fig. n° 22) est décalé vers les grandes longueurs d'onde par rapport à celui de la geissospermine.

Ce décalage, portant sur le chromophore dihydro-indolique est tout à fait comparable à celui de la N(a) éthylgeissoschizoline (fig. n° 22) par rapport à celui de la méthylcarbogeissoschizoline (fig. n° 22). Il est certes plus accentué, mais le tableau n° 8 montre que l'intensité de ce décalage est fonction de l'importance du radical fixé sur l'atome N(a) du chromophore LXVI.

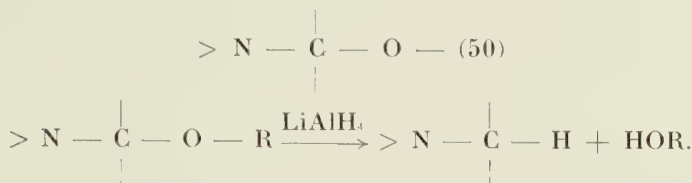


LXVI

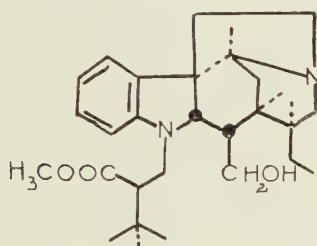
	R	1 ^{er} MAXIMUM m μ	2 ^e MAXIMUM m μ
GEISSOSCHIZOLINE	H	2 4 5	3 0 0
N METHYLGEISSOSCHIZOLINE	CH ₃	2 5 5	3 0 5
N ETHYL GEISSOSCHIZOLINE	C ₂ H ₅	2 6 0	3 1 5

TABLEAU N° 8

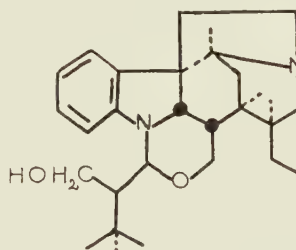
L'action de LiAlH_4 sur la carbogeissoschizoline, la méthylcarbo-geissoschizoline et la geissospermimine, sont en accord avec ce que l'on sait de l'action de LiAlH_4 sur les groupements :



Elle confirme ainsi la structure LVII proposée pour la geissospermimine. La formation à partir de cet alcaloïde, d'un seul dérivé, le geissospermol, élimine par contre définitivement la structure LVIII qui selon le schéma précédent, serait scindée en deux parties pour donner deux dérivés connus : la geissoschizoline et le dihydroapo-geissoschizol.



LXVII



LXVIII

Enfin, il est intéressant de noter que la structure LVII permet d'interpréter le résultat de K. WIESNER (page 18) (20) qui au moyen de LiAlH_4 , dans des conditions non précisées, a obtenu la « dihydro-geissospermimine ». D'après son spectre I. R. et son insensibilité aux acides, ce dérivé paraît posséder la structure LXVII. Le cycle tétrahydrométoxazine est ouvert mais la fonction ester est conservée.

Elle permet aussi d'interpréter l'action de l'ammoniac liquide effectuée par H. RAPOPORT et ses collaborateurs *. Ce réactif réduit la fonction ester pour donner l'alcool LXVIII dont le cycle tétrahydrométoxazine peut être ouvert par LiAlH_4 pour donner le geissospermol (LXII).

* Dans une note (51) parue au cours de la rédaction de cette thèse, H. RAPOPORT et ses collaborateurs confirment nos propres travaux sur l'agogeissoschizine (52) (53). Ils n'ont pas eu connaissance de nos résultats (49) (53) (54) qui établissent la structure de la geissoschizoline et de la geissospermimine et ne peuvent de ce fait interpréter cette réaction.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion, sauf indication spéciale (TCV = tube capillaire scellé sous vide) ont été déterminés sur bloc de Köfler et sont corrigés.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés en tubes de 2 dm ou de 1 dm à l'aide d'un polarimètre « Savoie » de Jobin et Yvon pour la raie D du sodium.

Les spectres U. V. ont été déterminés en solution dans l'alcool à 96° pour spectrographie, en cuve de 1 cm, à l'aide d'un spectrophotomètre Unicam S. P. 500.

Les spectres I. R. ont été effectués dans le nujol (sauf indication spéciale), avec le spectrophotomètre à double faisceau de Baird.

Les chromatographies ont été réalisées sur colonne d'alumine, standardisée selon Brockmann, marque Merck.

Les microhydrogénations ont été faites dans l'appareil de BREIT-SCHNEIDER et BURGER modifié par N. CLAUSON-KAAS et F. LIMBORG, selon la technique décrite par ces auteurs (56).

Le plan suivi dans la partie théorique est conservé dans la partie expérimentale :

- I. — Extraction de la geissospermine.
- II. — Formule brute de la geissospermine.
- III. — Structure de la geissoschizine.
- IV. — Structure de l'apogeissoschizine.
- V. — Structure de la geissoschizoline.
- VI. — Structure de la geissospermine.

Dans chacun de ces chapitres, les expériences sont décrites, autant que possible, dans l'ordre où elles ont été évoquées dans la partie théorique.

I. - EXTRACTION DE LA GEISSOSPERMINE DES ÉCORCES DE GEISSOSPERMUM LAEVE (VELLOZO) BAILLON

1° Lixiviation par l'alcool à 70° :

a) *Macération*. — 11 kg d'écorces pulvérisées sont intimement mélangés avec 13 litres d'alcool à 70°, puis introduits dans un percolateur. La macération dure 12 heures.

b) *Lixiviation*. — La lixiviation est faite avec 77 litres d'alcool à 70°. 67 litres de teinture alcoolique sont recueillis.

c) *Distillation de l'alcool*. — L'alcool est distillé sous vide. La solution aqueuse obtenue laisse se déposer un précipité brun. Le précipité est remis en solution par addition d'acide acétique.

d) *Épuisement de la solution alcoolique par l'acétate d'éthyle*. — La solution acide est traitée par fractions de 4 litres. A chacune d'elles, on ajoute 4 litres d'acétate d'éthyle, puis sous agitation, du carbonate de sodium jusqu'à pH 9. L'extraction des alcaloïdes est complétée avec deux fois deux litres d'acétate d'éthyle.

La solution d'alcaloïdes dans l'acétate d'éthyle, lavée avec deux fois 1,5 litre d'eau distillée, est séchée sur sulfate de sodium anhydre, puis distillée à sec.

Il reste finalement un résidu alcaloïdique pesant au total 364 g.

e) *Chromatographie des alcaloïdes bruts*. — 40 g du résidu alcaloïdique obtenu sont dissous à chaud dans le benzène (il reste un insoluble, pesant 2,70 g, qui est séparé par filtration).

La solution benzénique est versée sur une colonne de 1 kg d'alumine. L'élution est faite successivement par l'éther, puis des mélanges à 2 % et 5 % de méthanol dans l'éther.

L'éluat est recueilli par fractions de 1 litre qui sont distillées à sec dans un ballon taré. Chaque résidu sec est pesé et mis en solution dans le minimum d'éthanol. La geissospermine cristallise, par addition d'eau, à la solution alcoolique. Elle est identifiée par son point de fusion qui varie de 200 à 210°, lorsqu'elle n'est pas très pure, et par la coloration rouge qu'elle donne avec de l'acide nitrique concentré.

Solvant	Fractions de 1 litre	Résidu sec	Geissospermine cristallisée
éther	1 à 4	0	0
éther + CH ₃ OH 2 %	5 à 15	19,80 g	8,40 g
éther + CH ₃ OH 5 %	15 à 20	5,24 g	0
méthanol	21	4,11 g	0

Poids total de geissospermine cristallisée : 8,40 g

Rendement en geissospermine cristallisée: 6,95 g par kg de poudre d'écorces.

2° Épuisement continu par l'éther :

2 kg d'écorces pulvérisées sont humidifiées avec une solution aqueuse d'ammoniaque à 20 %, puis introduits dans un appareil de Soxhlet. L'épuisement est fait avec 12 litres d'éther. Lorsqu'il est complet, la solution étherée est agitée par fractions de trois litres, dans une ampoule à décantation, avec une solution aqueuse d'acide acétique à 5 % : 1 litre, 500 ml, puis 10 fois 200 ml.

Les solutions acétiques, réunies, sont épuisées, après alcalinisa-

tion avec de l'ammoniaque, par le chloroforme : 1 litre, 500 ml, puis 3 fois 200 ml.

Les solutions chloroformiques, lavées avec de l'eau distillée, et séchées sur carbonate de sodium anhydre, sont distillées à sec.

Le résidu alcaloïdique, pesant 46,70 g, est chromatographié, selon la méthode précédemment décrite :

Solvant	Fractions de 1 litre	Résidu sec en g	Geissospermine cristallisée
éther	1 à 3	1,585	0
éther + méthanol 2 %	4 à 9	26,049	13,271 g
éther + méthanol 5 %	10 à 12	2,538	0,336 g
éther + méthanol 10 %	13 à 16	1,821	0
méthanol	16 à 21	3,153	0

Poids total de geissospermine cristallisée : 13,607 g

Rendement en geissospermine cristallisée : 6,8 g par Kg de poudre d'écorces.

II. — FORMULE BRUTE DE LA GEISSOSPERMINE

Purification de la geissospermine :

La geissospermine est purifiée par cristallisations répétées dans l'acétate d'éthyle.

F : 214° (α)_D²⁰ — 101° (éthanol, C = 1).

Calc. pour $C_{40}H_{16}O_3N_4$: C % 75,91 H % 7,65 N % 8,65
Tr. 76,0 7,7 9,0

Calc. % = 2 C-CH₃ 4,74 1 OCH₃ 4,9 1 « H » 0,16
Tr. C-CH₃ 3,21 OCH₃ 5,0 « H » 0,17

Spectre I. R. n° 17.

Spectre U. V. n° 19.

Hydrolyse de la geissospermine par ClH 2 N :

2 g de geissospermine sont dissous dans 10 ml de méthanol et additionnés de 40 ml d'acide chlorhydrique aqueux 2 N. La solution est maintenue au bain-marie à 80°, 30 minutes environ. L'hydrolyse est considérée comme terminée, quand le mélange d'une goutte de la solution et d'une goutte d'acide nitrique concentré ne donne plus qu'une coloration orangée (la geissospermine donne une coloration rouge cerise).

a) *Extraction de la geissoschizoline*. — La solution acide, diluée par 250 ml d'eau et transvasée dans une ampoule à décantation, est alcalinisée par la lessive de soude puis épuisée par l'éther : 200 ml puis 2 fois 100 ml.

Les solutions étherées réunies, lavées à l'eau distillée, sont séchées sur carbonate de sodium anhydre, puis distillées à sec.

Le résidu, pesant 1,196 g, est repris par le méthanol. Après concentration, il apparaît 0,740 g de cristaux de geissoschizoline (rendement : 37 %) (les E. M. méthanoliques contiennent la geissospermine non hydrolysée).

F : 126° (après dessiccation sous vide vers 70°) (α)_D²⁰ + 32° (éthanol, C = 1).

Calc. pour C ₁₀ H ₂₀ ON ₂ :	C %	76,47	H %	8,78	N %	9,39
Tr.		76,8		8,9		9,4

Calc. % = 1	N-CH ₃	5,03	1	C-CH ₃	5,03
Tr.	N-CH ₃	1,44		C-CH ₃	3,46

Spectre U. V. : fig. n° 9. Spectre I. R. : fig. n° 11.

b) *Extraction de la geissoschizine*. — La solution aqueuse alcaline, réunie aux eaux de lavages, est épuisée par le chloroforme : 200 ml puis 3 fois 50 ml, après addition de 25 g de chlorure d'ammonium. La solution chloroformique, lavée avec de l'eau distillée, est séchée sur carbonate de sodium anhydre, puis distillée à sec. Le résidu amorphe pèse 0,804 g. Il fournit, par addition d'alcool à 96°, 0,700 g de cristaux de geissoschizine (rendement : 35 %).

F : 196° (α)_D²¹ + 115° (éthanol, C = 1,1).

Calc. pour C ₂₁ H ₂₃ O ₃ N ₂ :	C %	71,57	H %	6,86	N %	7,95
Tr.		71,9		6,9		8,1

Calc. % = 2	« H »	0,58	1	OCH ₃	8,8	1	C-CH ₃	4,28
Tr.	« H »	0,60		OCH ₃	8,8		C-CH ₃	3,46

Hydrolyse de la geissospermine par l'acide chlorhydrique fumant :

2 g de geissospermine sont dissous par trituration dans 10 ml d'acide chlorhydrique fumant (d = 1,19). La solution est maintenue à la température du laboratoire pendant 15 minutes (temps de dissolution compris), puis versée dans une ampoule à décantation contenant 400 ml de solution aqueuse normale d'ammoniaque et 400 ml de chloroforme. Après agitation, puis repos, la phase chloroformique est séparée. L'épuisement est complété par 300 ml puis 200 ml de chloroforme. Les solutions chloroformiques, réunies, sont lavées avec deux fois 200 ml d'eau et séchées sur carbonate de sodium anhydre. Elles sont ensuite concentrées au bain-marie. Il apparaît alors un précipité cristallin, pesant 0,082 g, F : 290° (TCV), qui est essoré. Le filtrat est distillé à sec sous vide. Le résidu alcaloïdique obtenu est amorphe et pèse 1,982 g. Ce résidu est dissous dans le benzène et chromatographié sur une colonne de 60 g d'alumine. L'élution est faite avec du benzène puis du chloroforme pur, puis du chloroforme contenant 5 à 10 % de méthanol. L'éluat est recueilli par fractions de 350 ml qui sont distillées à sec dans un ballon taré.

III. — STRUCTURE DE LA GEISSOSCHIZINE

Réduction de la geissoschizine par le borohydrure de potassium :

0,100 g de borohydrure de potassium sont ajoutés à une solution de 0,100 g de geissoschizine dans 10 ml de méthanol. Douze heures après, 0,100 g de borohydrure de potassium sont encore ajoutés. Après un nouveau délai de deux heures, la solution est concentrée à un volume de 2 ml environ. L'addition de 20 ml d'eau provoque l'apparition d'un précipité qui est extrait par le chloroforme : 20 ml puis deux fois 10 ml.

La solution chloroformique, lavée à l'eau distillée, est séchée sur carbonate de sodium anhydre, puis distillée à sec. Il reste un résidu pesant 0,100 g qui n'a pu être obtenu à l'état cristallisé.

Spectre I. R. : bande $C = O$ à $1\,720\text{ cm}^{-1}$.

Spectre U. V. : mx : $\lambda\,225\text{ m}\mu$, log. $\epsilon\,4,5$; $\lambda\,278\text{ m}\mu$, log. $\epsilon\,3,82$.

Action de $LiAlH_4$ sur le produit de réduction de la geissoschizine par le borohydrure de potassium :

0,200 g du produit amorphe, obtenu selon la technique précédente, sont dissous dans 14 ml de tétrahydrofurane anhydre. 0,500 g de $LiAlH_4$ sont ajoutés à la solution qui est maintenue 6 heures, à reflux, au bain-marie, dans un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant.

Après refroidissement l'excès de $LiAlH_4$ est détruit par addition d'éther saturé d'eau, puis d'eau distillée. Le contenu du ballon est transvasé dans une ampoule à décantation contenant 40 ml d'eau et 40 ml d'éther. Après acidification nette par l'acide chlorhydrique 2 N, 6 g de tartrate de sodium et de potassium sont ajoutés et dissous par agitation. La solution est alcalinisée par 5 ml de lessive de soude. Après agitation, puis repos, l'éther est séparé. L'épuisement est complété par deux fois 25 ml d'éther. Les solutions éthérées, lavées avec de l'eau distillée, sont séchées sur carbonate de sodium anhydre, puis distillées à sec.

Il reste un résidu amorphe pesant 0,180 g qui n'a pu être obtenu à l'état cristallisé.

Spectre I. R. : pas de bande $C = O$ — bande OH à $3\,215\text{ cm}^{-1}$.

Spectre U. V. : mx $\lambda\,225\text{ m}\mu$, log. $\epsilon\,4,5$; $\lambda\,280\text{ m}\mu$, log. $\epsilon\,3,85$.

Saponification de la geissoschizine : Acide XII :

0,500 g de geissoschizine sont dissous dans 40 ml d'une solution aqueuse de potasse 2 N et maintenus à reflux 4 heures sous azote.

Après refroidissement, la solution est lavée avec 75 ml d'éther, puis acidifiée nettement avec de l'acide chlorhydrique concentré.

addition de 0,030 g de borohydrure de potassium, on laisse la réaction se développer 24 h à la température du laboratoire. La solution est ensuite concentrée à 1 ml au bain-marie, puis diluée par 10 ml d'eau. Le précipité qui se forme est extrait par trois fois 10 ml de chloroforme. La solution chloroformique, lavée avec de l'eau distillée, est séchée sur carbonate de sodium anhydre, puis distillée à sec. Le résidu pesant 0,014 g est purifié par sublimation sous vide (0,01 mm Hg) à 180°. Les cristaux obtenus, 0,010 g (rendement : 50 %), fondent à 204°. Le point de fusion n'est pas abaissé quand ils sont mélangés à ceux du geissoschizol, obtenu par la technique précédente. Les spectres I. R. sont superposables.

Corynanthéidal (VIII) (28) :

0,100 g de corynanthéidine, dissous dans 10 ml de solution aqueuse normale d'acide chlorhydrique, sont maintenus 3 h. 30 à reflux.

Après refroidissement, la solution est alcalinisée par l'ammoniaque et épuisée par l'éther : 50 ml puis deux fois 25 ml. La solution étherée est lavée avec de l'eau distillée, séchée sur carbonate de sodium anhydre puis distillée à sec. Le résidu pesant 0,070 g n'a pu être obtenu à l'état cristallisé.

Corynanthéidol (IX) :

a) *Réduction du corynanthéidal par le borohydrure de potassium* : 0,070 g de corynanthéidal sont dissous dans 7 ml de méthanol. Après addition de 0,120 g de borohydrure de potassium, on laisse la réaction se développer 16 h à la température du laboratoire.

La solution est concentrée à 1 ml au bain-marie puis diluée avec 15 ml d'eau. Le précipité qui se forme est extrait par le chloroforme : 20 ml puis deux fois 10 ml. La solution chloroformique lavée avec de l'eau distillée est séchée sur carbonate de sodium anhydre, puis évaporée à sec. Le résidu pèse 0,063 g. Après dissolution dans le méthanol, il apparaît 0,050 g de cristaux (rendement : 79 %) qui sont purifiés par sublimation sous vide (0,01 mm Hg) à 155° et recristallisation dans le méthanol.

F : 194° (α)_D²⁰ : — 97° (pyridine, C = 1,4).

Calc. pour C ₁₀ H ₂₀ ON ₂ :	C % 76,47	H % 8,78	N % 9,39
Tr.	76,72	8,74	9,42

Spectre I. R. : fig. n° 4.

b) *Hydrogénation catalytique du geissoschizol* : 0,270 g de geissoschizol sont dissous dans 30 ml d'éthanol. La solution est agitée 24 heures, sous pression d'hydrogène, en présence de platine Adams.

Le catalyseur est éliminé par filtration sur kieselguhr et le filtrat est évaporé à sec.

Après addition de méthanol il apparaît des cristaux de corynan-

théïdol (0,189 g ; rendement : 70 %) qui sont purifiés par sublimation sous vide (0,01 mm Hg) à 155° et recristallisation.

Le point de fusion et le spectre I. R. (fig. n° 4) sont identiques à ceux du corynanthéïdol obtenu par la technique précédente. Le point de fusion du mélange n'est pas abaissé.

Calc. pour $C_{10}H_{20}ON_2$:	C %	76,47	H %	8,78	N %	9,39
Tr.		76,85		8,79		9,3

Microhydrogénation de la geissoschizine : tétrahydrogeissoschizine (XIV) :

33,8 mg de geissoschizine, dissous dans 2 ml d'éthanol, sont hydrogénés en présence de 11,8 mg de platine Adams.

Volume d'hydrogène consommé : $(0^\circ - 760 \text{ mm/Hg}) = 3,42 \text{ ml}$.

Volume calculé pour 2 doubles liaisons hydrogénables : 4,30 ml.

La solution alcoolique est ensuite privée du catalyseur par filtration sur kieselguhr et évaporée à sec. Il reste un résidu pesant 33 mg qui n'a pu être obtenu à l'état cristallisé.

Spectre U. V. : $m\lambda$ 225 $m\mu$, $\log. \epsilon$ 4,5 ; λ 275 $m\mu$, $\log. \epsilon$ 3,9.

Spectre I. R. : bande C = O à 1 720 cm^{-1} .

Picrate de tétrahydrogeissoschizine :

0,170 g de tétrahydrogeissoschizine sont dissous dans l'éther. Par addition de 0,110 g d'acide picrique en solution dans l'éther, il apparaît un précipité orangé qui est essoré et séché sous vide sur P_2O_5 .

Par addition de méthanol, il apparaît 0,062 g de cristaux orangés (rendement : 24 %).

F : 203°

Calc. pour $C_{21}H_{25}O_5N_2$, $C_6H_3N_3O_7$:	C %	55,38	H %	5,34
Tr.		55,36		5,34

Action de $LiAlH_4$ sur la geissoschizine (XV et XVI) :

0,500 g de geissoschizine et 1,250 g de $LiAlH_4$, dans 35 ml de tétrahydrofurane anhydre, sont maintenus 6 heures à reflux, au bain-marie, dans un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant.

Après refroidissement, l'excès d'hydrure est détruit par addition ménagée d'eau distillée. 150 ml d'eau, de l'acide chlorhydrique 2 N jusqu'à pH 2, puis 25 g de sel de Seignette sont ajoutés successivement. La solution obtenue est transvasée dans une ampoule à décantation où elle est alcalinisée par 10 ml de lessive de soude puis épuisée par l'éther : 150 ml puis 3 fois 50 ml. La solution éthérée, lavée à l'eau distillée, est séchée sur carbonate de sodium anhydre puis distillée à sec. Il reste un résidu pesant 0,452 g.

Par addition de méthanol, il apparaît des cristaux : 0,190 g (rendement : 44 %) qui sont essorés et séchés.

F : 248°

Calc. pour $C_{20}H_{24}ON_2$:	C % 77,88	H % 7,84	N % 9,08
Tr.	77,74	7,9	9,04

Calc. % :	2 « H » 0,64	1 C-CH ₃ 4,87	1 OCH ₃ 10 %
Tr.	« H » 0,62	C-CH ₃ 4,22	POCH ₃ 0

Spectre U. V. : mx λ 225 m μ , log. ϵ 4,5 ; λ 278 m μ , log. ϵ 3,9.

Spectre I. R. : bandes à 1 630 cm⁻¹ (> C = CH₂) et 3 200 cm⁻¹ (NH ou OH).

Les eaux-mères méthanoliques sont distillées à sec. Le résidu (0,260 g) est chromatographié sur alumine. La fraction éluee par l'éther contenant 2 % de méthanol fournit un résidu sec pesant 0,115 g. Par addition de méthanol, il apparaît 0,070 g de cristaux (rendement : 16 %).

F : 200-205°

Calc. pour $C_{20}H_{20}ON_2$:	C % 77,38	H % 8,44
Tr.	77,1	8,31

Spectre U. V. : mx λ 225 m μ , log. ϵ 4,54 ; λ 278 m μ , log. ϵ 3,9.

Spectre I. R. : pas de bande à 1 630 cm⁻¹ ; bande à 3 175 cm⁻¹.

IV. — STRUCTURE DE L'APOGEISSOSCHIZINE

Action de l'acide chlorhydrique fumant sur la geissoschizine :

0,100 g de geissoschizine sont ajoutés par petites fractions à 50 ml d'acide chlorhydrique fumant ($d = 1,19$) en attendant, entre chaque addition, que toute la geissoschizine soit dissoute. La dissolution est facilitée par un léger chauffage au bain-marie.

La solution est ensuite alcalinisée par de l'ammoniaque, diluée au demi, puis épuisée par le chloroforme : 100 ml puis deux fois 25 ml. La solution chloroformique, lavée avec de l'eau distillée, est séchée sur carbonate de sodium anhydre puis distillée à sec. Le résidu pesant 0,100 g est dissous dans 10 ml de benzène et chromatographié sur 3 g d'alumine. La première fraction éluee par 100 ml de benzène fournit un résidu pesant 0,024 g (rendement : 25 %).

L'addition de quelques gouttes d'iodure de méthyle à sa solution dans l'acétone provoque l'apparition d'un précipité cristallin. Le point de fusion et le spectre I. R. des cristaux sont identiques à ceux de l'iodométhylate d'apogeissoschizine obtenu au cours de l'hydrolyse de la geissospermine par l'acide chlorhydrique fumant.

Action de l'acide polyphosphorique sur la geissoschizine :

Une solution méthanolique de 0,300 g de geissoschizine est versée par petites fractions dans 10 g d'acide polyphosphorique chauffé

à 70°. La solution est maintenue 10 minutes à 70° au bain-marie, puis 45 minutes à la température du laboratoire.

Elle est ensuite diluée par 100 ml d'eau distillée. Après alcalinisation par l'ammoniaque, elle est épuisée par le chloroforme : 100 ml puis deux fois 50 ml.

La solution chloroformique, lavée avec de l'eau distillée, est séchée sur carbonate de sodium anhydre, puis distillée à sec. Il reste un résidu pesant 0,270 g qui est chromatographié sur 7 g d'alumine.

Les deux premières fractions éluées, chacune par 100 ml de benzène, contiennent 0,180 g d'un produit (rendement : 62 %) identifié sous forme d'iodométhylate, à l'apogeissoschizine.

Chlorhydrate d'apogeissoschizine :

0,445 g d'apogeissoschizine sont dissous dans l'hexane. Le passage d'un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans cette solution fait apparaître un précipité floconneux qui est essoré et séché. Poids : 0,435 g (rendement : 88 %).

Le précipité repris par le méthanol cristallise par addition d'éther, en aiguilles hygroscopiques.

F : 145°

Calc. pour $C_{20}H_{20}O_2N_2$, ClH :	C % 68,00	H % 6,25
Tr.	68,0	6,2

Calc. % pour 1 OCH_3 8,37

Tr. 8,4

Spectre U. V. : fig. n° 5.

Spectre I. R. : bandes à 1 690 cm^{-1} et 1 625 cm^{-1} .

Acide apogeissoschizique (XVIII) :

0,400 g d'apogeissoschizine sont dissous dans 50 ml d'une solution normale de potasse dans l'alcool à 96°. La solution est maintenue 4 heures à reflux au bain-marie.

Après refroidissement, elle est acidifiée (pH 2) par l'acide chlorhydrique concentré. Il apparaît un précipité de chlorure de potassium qui est éliminé par filtration. Le filtrat est dilué par 50 ml d'eau distillée puis l'alcool est chassé au bain-marie. La solution aqueuse, alcalinisée par l'ammoniaque, est épuisée par le chloroforme (pour éliminer l'apogeissoschizine qui n'a pas réagi), puis elle est concentrée au bain-marie bouillant pour chasser l'ammoniaque.

Au cours du refroidissement, il apparaît un précipité cristallin qui est essoré et séché (0,280 g. Rendement : 73 %).

Les cristaux sont purifiés par plusieurs recristallisations dans l'alcool à 96°.

F : 176°

Calc. pour $C_{20}H_{20}O_2N_2$:	C % 74,97	H % 6,29
Tr.	74,5	6,3

Apogeissoschizol (XIX) :

0,500 g d'apogeiissoschizine sont dissous dans 30 ml de tétrahydrofurane anhydre. La solution, additionnée de 1,2 g d'hydrure d'aluminium lithium est maintenue au bain-marie à reflux pendant 7 heures.

Après refroidissement, l'excès d'hydrure est détruit par addition ménagée d'eau distillée. 200 ml d'eau distillée, de l'acide chlorhydrique 2 N, jusqu'à pH 2, puis 35 g de tartrate de sodium et de potassium sont ajoutés. La solution, alcalinisée par 10 ml de lessive de soude, est épuisée par l'éther : 250 ml puis deux fois 100 ml. La solution étherée, lavée avec deux fois 100 ml d'eau distillée, est séchée sur carbonate de sodium anhydre, puis distillée à sec.

Le résidu pèse 0,360 g. Après dissolution dans le minimum de méthanol, il apparaît des cristaux : 0,210 g (rendement : 46 %).

$$F : 245^\circ (\alpha)_n^{20} + 64^\circ (\text{pyridine, } C = 1,35).$$

Calc. pour $C_{20}H_{22}ON_2$: C % 78,4 H % 7,24 N % 9,14

Tr.	78,5	7,2	9,0
-----	------	-----	-----

Calc. % : 1 « H » 0,33 1 C-CH₃ 4,9 1 OCH₃ 10 %

Tr.	%	« H »	0,31	3,78	0
-----	---	-------	------	------	---

— 0,39

Spectre U. V. : fig. n° 5. Spectre I. R. : fig. n° 7.

Dihydroapogeissoschizol (XX) :

En solution dans 2 ml d'éthanol et en présence de 16 mg d'oxyde de platine Adams, 32,2 mg d'apogeissoschizol absorbent 3,84 ml d'hydrogène (0° — 760 mm/Hg) (Calc. pour deux doubles liaisons hydrogénables : 4,68 ml).

La solution alcoolique est filtrée sur kieselguhr pour éliminer le catalyseur, puis évaporée à sec sous vide.

Le résidu repris par quelques gouttes de méthanol fournit 10 mg de cristaux (rendement : 30 %) qui après plusieurs cristallisations dans le méthanol fondent à 233°.

Calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ON}_2$: C % 77,88 H % 7,84

Tr.	78,04-78,16	7,87
-----	-------------	------

Calc. pour 1 C-CH₃ 4,87

Tr. 3,6

Spectre I. R. : fig. n° 8. Spectre U. V. : fig. n° 5.

Les eaux-mères méthanoliques contiennent un dérivé tétrahydrogéné de l'apogeissoschizol qui n'a pu être obtenu à l'état cristallisé.

Acétyl dihydroapogeissoschizol (XXI) :

0,050 g de dihydroapogeissoschizol sont dissous dans 2,5 ml de pyridine anhydre et 0,5 ml d'anhydride acétique. La solution est maintenue 4 heures au bain-marie bouillant.

Elle est ensuite versée dans 20 ml de glace pilée, alcalinisée par la lessive de soude, puis épuisée par le chloroforme : 50 ml puis deux fois 25 ml. La solution chloroformique lavée à l'eau distillée, est séchée sur carbonate de sodium anhydre puis distillée à sec.

Le résidu cristallisé pèse 0,050 g (rendement : 90 %).

Les cristaux sont purifiés par recristallisation dans l'acétone hexane.

F : 182°. Spectre I. R. : bandes acétoxy à 1 720 cm^{-1} et 1 225 cm^{-1} .

V. — STRUCTURE DE LA GEISSOSCHIZOLINE

Iodométhylate de geissoschizoline :

0,202 g de geissoschizoline sont dissous dans 2 ml d'acétone. L'addition de quelques gouttes d'iodure de méthyle fait apparaître des cristaux incolores qui sont essorés : 0,280 g (rendement : 96 %). Ils sont ensuite purifiés par plusieurs recristallisations dans le méthanol.

F : 272° (α)_D²¹ + 38° (méthanol, c = 1).

Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{ON}_2$, ICH_3 :	C % 54,54	H % 6,63	N % 6,36
Tr.	54,7	6,7	6,4

Chlorométhylate de geissoschizoline :

0,150 g d'iodométhylate de geissoschizoline sont dissous dans 30 ml d'eau. La solution est filtrée sur une colonne de résine échangeuse d'ions (Amberlite I. R. 420) en phase Cl^- . La colonne est lavée avec 15 ml d'eau distillée qui sont recueillis avec le filtrat. L'eau est évaporée sous vide. Le résidu obtenu, pesant 0,125 g, est dissous dans le minimum de méthanol. L'addition d'acétone fait apparaître des cristaux 0,090 g (rendement : 78 %).

F : 290° (TCV) ; (α)_D²¹ + 49° (méthanol, c = 1).

Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{ON}_2$, ClCH_3 :	C % 68,84	H % 8,38	N % 8,03
Tr.	68,9	8,3	8,1

Diacétylgeissoschizoline (LXV) :

0,200 g de geissoschizoline sont dissous dans 10 ml de pyridine anhydre et 2 ml d'anhydride acétique rectifiée. La solution est maintenue 3 heures au bain-marie bouillant. Elle est alors versée dans 40 ml de glace pilée. Après alcalinisation (pH 9) par la lessive de soude, la solution est épuisée par le chloroforme : trois fois 50 ml. La solution chloroformique, lavée à l'eau, est séchée sur carbonate de sodium anhydre puis distillée à sec. Le résidu cristallin obtenu

pèse 0,239 g (rendement 78 %). Les cristaux sont purifiés par recristallisation dans l'acétone.

F : $202^{\circ} (\alpha)_{\text{D}}^{20} + 44^{\circ}$ (méthanol, $c = 1$).

Calc. pour $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2$:	C %	72,22	H %	7,91	N %	7,32
Tr.		72,3		7,9		7,3

Calc. % pour 1 « H » : 0,26 ; tr. : 0

Spectre U. V. : fig. n° 10. Spectre I. R. : fig. n° 12.

Oxydation de la geissoschizoline par la méthode d'Oppenauer :

0,176 g de geissoschizoline desséchée sous vide sont dissous dans 10 ml de benzène anhydre. 0,300 g de fluorénone anhydre puis 0,500 g de butylate tertiaire de potassium (purifié par sublimation sous vide à 180°) sont rapidement ajoutés à la solution. Celle-ci est maintenue à reflux sous azote pendant une heure. Il apparaît une coloration brun foncé.

Après refroidissement, 20 ml d'eau distillée et 20 ml d'éther sont ajoutés. La couleur de la solution vire au jaune.

Celle-ci est alors transvasée dans une ampoule à décantation, puis épuisée par 100 ml d'éther. L'éther est à son tour épuisé par deux fois 50 ml d'eau sulfurique à 1 %.

La solution sulfurique est alors lavée avec de l'éther pour éliminer la fluorénone puis alcalinisée par une solution aqueuse de carbonate de sodium à 30 %.

Le précipité alcaloïdique est extrait par l'éther (50 ml puis trois fois 20 ml). Les solutions étherées, lavées avec deux fois 20 ml d'eau distillée, sont séchées sur carbonate de sodium anhydre et distillées à sec. Il reste un résidu jaunâtre pesant 0,157 g qui est chromatographié sur une colonne de 4,50 g d'alumine.

Les deux premières fractions éluées par 150 ml de benzène fournissent après évaporation un résidu sec pesant 0,052 g. Celui-ci, dissous dans quelques gouttes de méthanol, donne 0,016 g de cristaux (rendement : 9 %) qui, après plusieurs recristallisations dans le méthanol, fondent à 212° (K).

$(\alpha)_{\text{D}}^{20} - 897^{\circ}$ (éthanol à 50 %, $C = 1$).

Spectre U. V. : fig. n° 13.

Spectre I. R. : large bande à $1\,560\text{ cm}^{-1}$.

Les eaux-mères méthanoliques contiennent un autre dérivé aldéhydique qui n'a pu être obtenu à l'état cristallisé.

Spectre I. R. : bande $C = O$ à $1\,690\text{ cm}^{-1}$. Spectre U. V. dihydro-indolique.

Oxydation de la geissoschizoline par le permanganate de potassium (XXXI) :

0,180 g de geissoschizoline sont dissous dans 5 ml d'acétone. On ajoute dans cette solution, maintenue à l'ébullition au bain-marie,

Spectre U. V. : palier entre 260 et 290 m μ , log. ϵ 3,95.

Hydrogénation catalytique du produit d'oxydation de la geissoschizoline par le permanganate de potassium (XLIV) :

0,220 g du produit d'oxydation de la geissoschizoline sont dissous dans 20 ml d'éthanol. La solution est agitée pendant 24 heures sous pression d'hydrogène et en présence de 60 mg d'oxyde de platine Adams. Le catalyseur est éliminé par filtration sur kieselguhr. Le filtrat évaporé à sec fournit un résidu pesant 0,220 g.

— L'addition de 1 ml de méthanol environ fait apparaître des cristaux qui sont essorés : 0,100 g (rendement : 45 %). F : 85°.

Les cristaux dissous dans l'acétone sont transformés en iodométhylate par addition de quelques gouttes d'iodure de méthyle. L'iodométhylate obtenu est purifié par recristallisation dans un mélange de méthanol et d'acétone.

F : 265° (α)_D²¹ + 28° (méthanol, C = 1).

Calc. pour C ₁₀ H ₂₀ ON ₂ , ICH ₃ :	C %	54,54	H %	6,63
Tr.		54,35		6,65
		54,36		6,66

Spectre U. V. : mx λ 245 m μ , log. ϵ 3,94 ; λ 300 m μ , log. ϵ 3,46.

Spectre I. R. : bandes à 3 330 cm⁻¹ et 1 605 cm⁻¹.

— Le méthanol séparé des cristaux est évaporé à sec. Le résidu pesant 0,120 g est chromatographié sur une colonne de 4 g d'alumine. Les fractions éluées par l'éther contiennent 0,085 g d'une substance qui est également transformée en iodométhylate par action de l'iodure de méthyle. Le point de fusion, le pouvoir rotatoire et le spectre I. R. des cristaux obtenus sont identiques à ceux de l'iodométhylate de geissoschizoline.

Action du zinc et de l'acide sulfurique sur le produit d'oxydation de la geissoschizoline par le permanganate de potassium (XLIII) :

0,170 g du produit d'oxydation de la geissoschizoline sont dissous dans 50 ml d'acide sulfurique aqueux 2 N. La solution, additionnée de 3 g de zinc en grenailles et de quelques cristaux de sulfate de cuivre, est maintenue une heure au bain-marie bouillant, puis 24 heures à 40°. Le dégagement d'hydrogène est entrete nu pendant ce temps par addition de sulfate de cuivre et de quelques gouttes d'acide sulfurique pur.

Ensuite, la solution est filtrée. 17 g de tartrate de sodium et de potassium sont dissous dans le filtrat. Celui-ci est alcalinisé par la lessive de soude et épuisé par l'éther : 150 ml puis deux fois 100 ml. La solution étherée, lavée à l'eau distillée, est séchée sur carbonate de sodium anhydre puis évaporée à sec.

Le résidu pesant 0,165 g est chromatographié sur une colonne de 5 g d'alumine.

Les premières fractions éluées par 500 ml de benzène contiennent 0,047 g (rendement : 27 %) d'une substance cristallisée qui est purifiée par recristallisation dans l'éther.

$$F : 182^\circ (\alpha)_n^{21} + 30^\circ (\text{éthanol}, C = 1).$$

Calc. pour $C_{10}H_{20}N_2$:	C %	80,84	H %	9,30
--------------------------------	-----	-------	-----	------

Tr.	80,80	9,28
-----	-------	------

Spectre U. V. : max. λ 247 m μ , log. ϵ 3,85 ; λ 300 m μ , log. ϵ 3,48.

Spectre I. R. : bande NH à $3\,200\text{ cm}^{-1}$ et dihydro-indole à $1\,600\text{ cm}^{-1}$.

Les fractions suivantes éluées par 400 ml d'éther contiennent 0,089 g (rendement : 52 %) d'une substance qui est transformée en iodométhylate par addition de quelques gouttes d'iodure de méthyle à sa solution dans l'acétone. Le point de fusion, le pouvoir rotatoire et le spectre I. R. sont identiques à ceux de l'iodométhylate de geissoschizoline.

Tosylate de geissoschizoline (XXXVII) :

0,500 g de geissoschizoline sont dissous dans 8 ml de pyridine anhydre en présence de 0,900 g de chlorure de tosyte. La solution, placée dans un flacon bouchant émeri, est laissée 24 heures à la température du laboratoire et à l'abri de la lumière. Elle prend alors une teinte orangée.

La pyridine est éliminée par évaporation sous vide. Le résidu coloré en brun est repris par le minimum d'alcool et versé dans une ampoule à décantation contenant 60 ml d'eau distillée et 100 ml d'éther. Après alcalinisation avec une solution aqueuse à 20 % de carbonate de sodium, l'éther est séparé. L'épuisement est complété avec deux fois 50 ml d'éther. Les solutions éthérées, lavées avec deux fois 50 ml d'eau distillée, sont séchées sur carbonate de sodium anhydre, puis distillées à sec. Le résidu, pesant 0,700 g, est purifié par chromatographie sur 21 g d'alumine.

Les deux premières fractions (0,630 g ; rendement : 78 %) éluées par un mélange de benzène-éther (3 : 7) correspondent au tosylate de geissoschizoline qui n'a pu être obtenu à l'état cristallisé.

Anhydrogeissoschizoline (XXXVIII) :

a) *Réduction du tosylate de geissoschizoline par LiAlH_4* — 0,260 g de tosylate dissous dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre et additionnés de 0,400 g de LiAlH_4 sont maintenus à reflux pendant 4 heures au bain-marie.

Après refroidissement, l'excès de LiAlH_4 est détruit par addition ménagée d'eau distillée. On ajoute ensuite 75 ml d'eau, de l'acide chlorhydrique 2 N jusqu'à pH 2, puis 12 g de tartrate de sodium et de potassium.

La solution obtenue est alcalinisée par addition de 5 ml de lessive de soude, puis épuisée par l'éther (100 ml et deux fois 25 ml).

Les solutions étherées, lavées avec deux fois 15 ml d'eau distillée, sont séchées sur carbonate de sodium anhydre puis distillée à sec. Le résidu pèse 0,184 g. Il est chromatographié sur une colonne de 6 g d'alumine. Seule la première fraction, éluee par 100 ml de benzène et pesant 0,030 g, donne dans l'éther un produit cristallisé (rendement : 18 %).

F : $128^{\circ} (\alpha)_{\text{D}}^{20} + 48^{\circ}$ (éthanol, C = 1).

Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2$:	C %	81,38	H %	8,63	N %	9,99
Tr.		81,4		8,7		10,2

Calc. % :	1 C-CH ₃	5,35	1 « H »	0,35
Tr.	C-CH ₃	3,89	« H »	0

P. M. (Micro-Rast) : Calc. 280,4

Tr. 275-300

Spectre U. V. : mx λ 240 m μ , log. ϵ 3,75 ; λ 285 m μ , log. ϵ 3,46.

b) *Traitement du tosylate par la soude alcoolique à reflux* : 0,900 g de tosylate sont dissous dans 30 ml de soude N (dans l'éthanol à 66 %). La solution est maintenue 4 h. 30 à reflux au bain-marie.

Après refroidissement, 200 ml d'eau sont ajoutés. La solution alcaline est épuisée par l'éther : 250 ml puis deux fois 100 ml. La solution étherée, lavée par deux fois 50 ml d'eau distillée, est séchée sur carbonate de sodium anhydre puis distillée à sec.

Le résidu pèse 0,558 g. Dissous dans le minimum d'éther, il fournit 0,180 g de cristaux présentant toutes les caractéristiques de l'anhydrogeissoschizoline (rendement : 32 %).

Dipicrate d'anhydrogeissoschizoline :

0,090 g d'anhydrogeissoschizoline sont dissous dans 10 ml d'éther et mélangés à une solution de 0,180 g d'acide picrique dans l'éther.

Il apparaît un précipité floconneux jaune pesant 0,214 g. Celui-ci est dissous dans le minimum de méthanol. Par addition d'acétone, il se forme des aiguilles jaunes : 0,180 g (rendement : 90 %).

F : 230° (TCV) $(\alpha)_{\text{D}}^{21} + 41^{\circ}$ (pyridine).

Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2$, 2 $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$:	C %	50,39	H %	4,1	N %	15,17
Tr.		50,8		4,3		15,1

Calc. pour 1 C-CH₃ : 2,03 %. Tr. : 0,92 %.

VI. — STRUCTURE DE LA GEISSOSPERMINE

Diiodométhylate de geissospermine :

0,200 g de geissospermine sont dissous dans 5 ml d'acétone. L'addition de quelques gouttes d'iodure de méthyle fait apparaître

un précipité amorphe qui cristallise difficilement dans un mélange d'acétone, de méthanol et d'acétate d'éthyle : 0,220 g (rendement : 76 %).

F : 239° (α)_D²⁰ — 29° (méthanol, C = 1).

Calc. pour $C_{40}H_{48}O_3N_4$, 2 ICH_3 , C %	55,02	H %	5,93
Tr.	55,4		6,2

Condensation de la geissoschizoline et de la geissoschizine :

0,100 g de geissoschizoline (0,33 mol) et 0,150 g de geissoschizine (0,42 mol) sont dissous dans 10 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique à 10 % (pH 5). La solution est laissée 24 heures à la température du laboratoire. Après ce délai, une goutte de la liqueur mélangée avec une goutte d'acide nitrique concentré donne une coloration rouge cerise.

La solution est alors versée dans une ampoule à décantation contenant 50 ml de chloroforme et 50 ml d'ammoniaque N. Après agitation, puis repos, le chloroforme est séparé. L'épuisement est complété avec deux fois 50 ml de chloroforme. La solution chloroformique, lavée avec deux fois 30 ml d'eau distillée, est séchée sur carbonate de sodium anhydre et distillée à sec. Le résidu pèse 0,250 g.

Après dissolution dans le minimum d'acétate d'éthyle, il donne 0,130 g de cristaux (rendement : 53 %) dont le point de fusion, le pouvoir rotatoire et le spectre I. R. sont identiques à ceux de la geissospermimine naturelle.

Condensation de la geissoschizoline avec le geissoschizal. Descarbométhoxygeissospermimine (LIX) :

0,230 g de geissoschizoline et 0,200 g de geissoschizal sont dissous dans 10 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique à 10 %. La solution est laissée 24 heures à la température du laboratoire. Après ce délai, une goutte de la liqueur mélangée à une goutte d'acide nitrique concentré donne une coloration rouge.

Comme dans la réaction précédente, la solution, alcalinisée par l'ammoniaque, est épuisée par le chloroforme. Après évaporation de ce solvant, il reste un résidu pesant 0,410 g. Celui-ci est chromatographié sur une colonne de 12 g d'alumine. La première fraction élue par 150 ml de benzène contient 0,302 g d'un produit amorphe qui cristallise dans l'acétate d'éthyle.

Les cristaux (0,214 g ; rendement : 50 %) sont purifiés par recristallisation dans le méthanol.

F : 238° (α)_D²⁰ — 12° (éthanol, C = 1).

Calc. pour $C_{38}H_{46}ON_4$; C %	79,4	H %	8,07	N %	9,75
Tr.	79,8		8,3		9,6

Spectre U. V. : λ 225 m μ , log. ϵ 4,6 ; λ 255 m μ , log. ϵ 4,2 ; 285 m μ , log. ϵ 4,02.

Condensation de la geissoschizoline avec le formol : Carbogeissoschizoline (LXIII) :

0,300 g de geissoschizoline sont dissous dans 10 ml d'acide acétique aqueux à 10 %. Après addition de 1,5 ml de formol, la solution est laissée 24 heures à la température du laboratoire. Après ce délai, une goutte mélangée à une goutte d'acide nitrique concentré donne une coloration rouge intense.

La solution alcalinisée, comme dans la réaction précédente, par l'ammoniaque, est épuisée par le chloroforme.

Après évaporation de ce solvant, le résidu pesant 0,300 g est dissous dans l'acétone. Il apparaît 0,216 g (rendement : 70 %) de cristaux.

F : $177^{\circ} (\alpha)_D^{20} + 112^{\circ}$ (méthanol, C = 1).

Calc. pour $C_{20}H_{26}ON_2$:	C % 77,38	H % 8,44	N % 9,03
Tr.	77,5	8,4	9,3

Calc. ϵ pour 1 « H » : 0,32. Tr. 0.

Spectre I. R. : bande à $1\ 605\text{ cm}^{-1}$.

Spectre U. V. : mx. $\lambda\ 255\text{ m}\mu$, log. $\epsilon\ 3,99$; $\lambda\ 305\text{ m}\mu$, log. $\epsilon\ 3,54$.

Condensation de la geissoschizoline avec l'acétaldéhyde : Méthylcarbogeissoschizoline (LXIV) :

0,530 g de geissoschizoline sont dissous dans 15 ml d'acide acétique à 10 % (pH 5). Après addition de 5 ml d'acétaldéhyde, la solution est maintenue 24 heures à la température du laboratoire.

La solution alcalinisée par l'ammoniaque est épuisée par le chloroforme. Après évaporation du solvant, le résidu (0,602 g) est chromatographié sur 18 g d'alumine.

Les deux premières fractions déluées par 400 ml de benzène contiennent 0,512 g de méthylcarbogeissoschizoline (rendement : 89 %). Elle se présente sous forme d'un vernis translucide et n'a pu être obtenue à l'état cristallisé.

Iodométhylate de carbogeissoschizoline :

0,101 g de carbogeissoschizoline sont dissous dans 3 ml d'acétone. L'addition de quelques gouttes d'iodure de méthyle fait apparaître un précipité cristallin : 0,112 g. Les cristaux sont purifiés par recristallisation dans un mélange d'eau et d'acétone.

F : 263°

Calc. pour $C_{20}H_{26}ON_2$, ICH_3 :	C % 55,75	H % 6,46
Tr.	55,6	6,6

Iodométhylate de méthylcarbogeissoschizoline :

0,154 g de méthylcarbogeissoschizoline traités comme la carbogeissoschizoline dans l'acétone par l'iodeure de méthyle donnent 0,160 g d'iodométhylate cristallisé.

F : $245^{\circ} (\alpha)_{\text{D}}^{20} + 3^{\circ}$ (méthanol, C = 1,1).

Calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{ON}_2$, ICH_3 :	C % 56,65	H % 6,69	N % 6,00
Tr.	56,8	6,9	5,8

Spectre U. V. : fig. n° 22.

Action de ClH 2N sur la méthylcarbogeissoschizoline en présence de 2-4 dinitrophénylhydrazine :

50 mg de méthylcarbogeissoschizoline sont traités par 5 ml d'acide chlorhydrique 2 N et 20 ml d'une solution saturée de 2-4-dinitrophénylhydrazine dans l'acide chlorhydrique 2 N.

La solution est maintenue 10 minutes au bain-marie bouillant. La 2-4-dinitrophénylhydrazone de l'acétaldéhyde précipite. Elle est essorée puis séchée. F : 168° . Le chlorhydrate de geissoschizoline reste en solution.

En traitant la carbogeissoschizoline, dans les mêmes conditions, il se forme la 2-4-dinitrophénylhydrazone de l'aldéhyde formique. F : 166° .

N-éthylgeissoschizoline (LXI) :

a) Réduction de la diacétylgeissoschizoline :

0,363 g de diacétylgeissoschizoline sont dissous dans un mélange anhydre de 20 ml de tétrahydrofurane et de 80 ml d'éther. Après addition de 1,4 g de LiAlH_4 , la solution est maintenue 18 heures à reflux au bain-marie.

Après refroidissement l'excès d'hydrure est détruit par addition ménagée d'eau distillée. On ajoute ensuite 100 ml d'eau distillée, de l'acide chlorhydrique 2 N jusqu'à pH 2, puis 20 g de tartrate de sodium et de potassium. La solution obtenue est alcalinisée par la lessive de soude puis épuisée par l'éther : 200 ml puis deux fois 50 ml. La solution étherée lavée à l'eau distillée, est séchée sur carbonate de sodium anhydre puis distillée à sec. Le résidu (0,252 g) cristallise par addition d'acétone (rendement : 80 %).

F : $189^{\circ} (\alpha)_{\text{D}}^{20} - 15^{\circ}$ (méthanol, C = 1,1).

Calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{ON}_2$:	C % 77,25	H % 9,26	N % 8,58
Tr.	77,3	9,4	8,5

Calc. % = 1 « H »	0,31	1 N-CH ₃	4,61
-------------------	------	---------------------	------

Tr.	« H » 0,30	N-CH ₃ 3,31
	0,33	

Spectre I. R. : fig. n° 20. Spectre U. V. : fig. n° 22.

b) *Action de LiAlH_4 sur la méthylcarbogeissoschizoline :*

Selon la technique précédente, 0,316 g de méthylcarbogeissoschizoline sont traités pendant 20 heures par 0,700 g de LiAlH_4 . L'extraction par l'éther fournit un résidu cristallisé pesant 0,300 g (rendement : 96 %).

Les cristaux sont purifiés par plusieurs recristallisations dans l'acétone. Ils présentent toutes les caractéristiques de la N-éthylgeissoschizoline.

N-méthylgeissoschizoline (LX) :

Selon la technique précédemment décrite, 0,330 g de carbogeissoschizoline sont traités pendant 18 heures par 1 g de LiAlH_4 .

L'extraction par l'éther fournit un résidu pesant 0,300 g. Celui-ci est chromatographié sur 9 g d'alumine.

Les cinq premières fractions éluées par 500 ml de benzène contiennent 0,060 g de carbogeissoschizoline qui n'a pas réagi. Les trois suivantes éluées par 200 ml d'éther contiennent 0,240 g (rendement : 72 %) de N-méthylgeissoschizoline qui n'a pu être obtenue à l'état cristallisé.

Spectre U. V. : mx. λ 255 m μ , log. ϵ 4,01 ; λ 305 m μ , log. ϵ 3,56.

Spectre I. R. : bandes à 3 330 cm^{-1} et 1 605 cm^{-1} .

Geissospermol (LXII) :

0,550 g de geissospermine, dissous dans un mélange anhydre de 25 ml d'éther et de 15 ml de tétrahydrofurane, sont traités comme précédemment par 1 g de LiAlH_4 pendant 6 heures à reflux au bain-marie.

L'extraction par l'éther fournit un résidu qui cristallise dans l'éthanol. Il se forme 0,420 g de cristaux (rendement : 77 %).

F : 182° (α)_D²⁰ — 82° (éthanol, C = 1).

Calc. pour $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_4$, 1/2 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$:	C %	76,29	H %	8,48	N %	8,9
Tr.		76,5		8,5		8,9
		76,4		8,4		8,9

Spectre U. V. : fig. n° 22. Spectre I. R. : fig. n° 18.

Acétylation de la N-éthylgeissoschizoline :

0,220 g de N-éthylgeissoschizoline, en solution dans 15 ml de pyridine, sont traités par 2 ml d'anhydride acétique pendant 4 h. au bain-marie bouillant.

La solution est ensuite versée dans 40 ml de glace pilée puis épuisée, après alcalinisation par la lessive de soude, par le chloroforme : trois fois 70 ml. La solution chloroformique, lavée avec de l'eau distillée, est séchée sur carbonate de sodium anhydre puis distillée à sec. Le résidu (0,240 g) dissous dans l'hexane donne

0,180 g de cristaux (rendement : 72 %) correspondant à la mono-acétyl-N-éthylgeissoschizoline.

F : 90° (α)_D²⁰ — 54° (éthanol, C = 1).

Calc. pour $C_{23}H_{33}O_2N_2$: C % 74,96 H % 8,75

Tr. 75,01 8,77

Spectre I. R. : fig. n° 21.

Acétylation de la N-méthylgeissoschizoline :

0,114 g de N-méthylgeissoschizoline sont traités dans les conditions précédentes par 1 ml d'anhydride acétique dans la pyridine.

Il se forme un dérivé monoacétylé qui n'a pu être obtenu à l'état cristallisé.

Spectre I. R. : bandes acétoxy à 1 720 et 1 230 cm^{-1} .

Acétylation du geissospermol :

0,400 g de geissospermol, dissous dans 20 ml de pyridine anhydre, sont traités, 4 heures, au bain-marie bouillant, par 4 ml d'anhydride acétique.

L'extraction par le chloroforme, selon la technique précédemment décrite, fournit un résidu pesant 0,484 g qui est chromatographié sur 15 g d'alumine.

Les premières fractions éluées par le benzène contiennent 0,332 g de diacétylgeissospermol qui n'a pu être obtenu à l'état cristallisé.

Calc. % pour 2 CO-CH_3 : 5,5 ; tr. : 4,7.

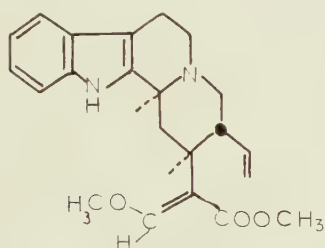
Spectre I. R. : bandes acétoxy à 1 720 et 1 220 cm^{-1} .

CONCLUSIONS

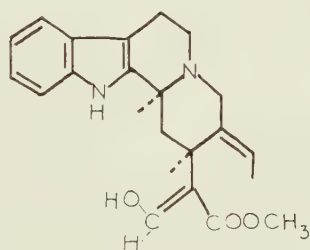
Ce travail, aboutissant à la détermination de la structure et de la stéréochimie de la geissospermine, apporte une contribution intéressante aux recherches actuellement en cours :

A. — Dans la série des alcaloïdes indoliques

1) La détermination de la structure de la geissoschizine (X) vient compléter la série des alcaloïdes du type corynanthéine (III).

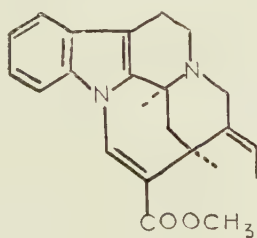


III

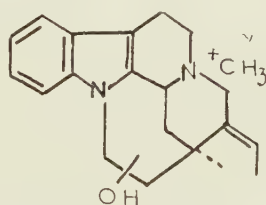


X

2) La préparation, à partir de la geissoschizine, de l'apogeissoschizine (XVII), réalise pour la première fois le passage d'un alcaloïde du type corynanthéine à un alcaloïde contenant les cinq cycles de la mavacurine (XXII).



XVII

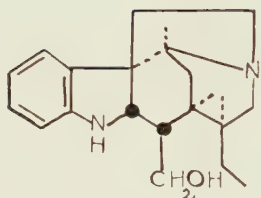


XXII

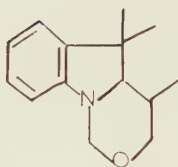
B. — Dans la série des alcaloïdes indoliniques

1) La détermination de la structure et de la stéréochimie de la geissoschizoline (XL) pourra servir de référence pour l'établissement de la stéréochimie d'autres alcaloïdes.

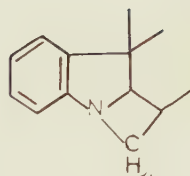
2) Les dérivés XXXVIII et LXIII sont des produits d'un type nou-



XL



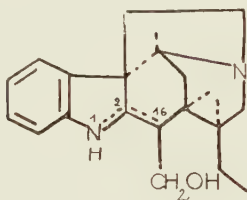
LXIII



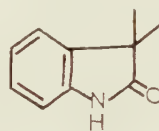
XXXVIII

veau, caractérisés par la présence d'un cycle supplémentaire à quatre ou six éléments comprenant l'atome d'azote indolinique.

3) La création en 1-2 ou 2-16 d'une double liaison (XXXI) peut permettre la préparation des isomères de la geissoschizoline ou celle des alcaloïdes oxindoliques (LXIX) (55).



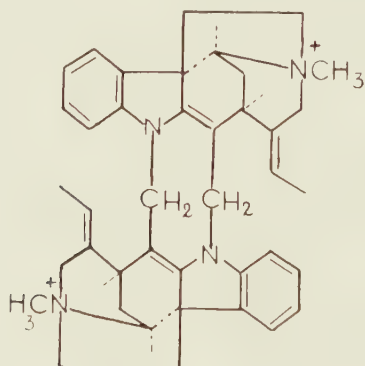
XXXI



LXIX

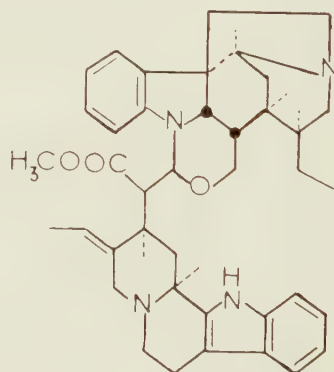
C. — Dans la série des alcaloïdes dits « doublés »

La geissospermine, dont nous avons démontré la structure et la stéréochimie (LVII), est partiellement comparable aux alcaloïdes bisindoliniques symétriques (LXX) décrits par P. KARRER et ses collaborateurs (38), mais constitue en fait le premier exemple d'un type tout à fait nouveau, caractérisé par la présence dans la même molécule de deux parties différentes, l'une indolinique, l'autre indolique, reliées par une fonction amino-acétale.



LXX

C, DIHYDROTOXIFERINE



LVII

GEISSOSPERMINE

BIBLIOGRAPHIE

1. R. HAMET. — *Bull. Sci. Pharmacol.*, 1937, **44**, 449.
2. BLANC. ex. B. GOOS. — *Pharm. Zentralblatt*, 1839, 610.
3. E. C. DOS SANTOS. — *Ann. do Sociedade de Pharm. e Chimica de Sao Paulo*, 1931, **2**, 67.
4. J. PELLETIER. — *J. de Pharm. et Sci. accessoires*, 1840, **26**, 162.
5. P. PERETTI. — *J. de chimie médicale de pharmacie et de toxicologie*, 1845, **1**, 304.
6. O. HESSE. — *Ber. deutsch. chem. Ges.*, 1877, **10**, 2162.
7. O. HESSE. — *Liebigs Ann.*, 1880, **202**, 141.
8. M. FREUND et C. FAUVET. — *Ber. deutsch. chem. Ges.*, 1893, **26**, 1084.
M. FREUND et C. FAUVET. — *Liebigs Ann.*, 1894, **282**, 247.
9. A. BERTHO et G. VON SCHUCKMANN. — *Ber. deutsch. chem. Ges.*, 1931, **64**, 2278.
10. A. BERTHO et F. MOOG. — *Liebigs Ann.*, 1934, **509**, 241.
11. R. PARIS et M. POINTET. — *Ann. Pharm. Fr.*, 1954, **12**, 547.
12. L. O. BEJAR QUINONEZ. — Thèse Doct. Univ. Pharm. Paris, 1957.
13. L. O. BEJAR QUINONEZ, R. GOUTAREL, M. M. JANOT, A. LE HIR. — *C. R. Ac. Sc.*, 1957, **244**, 2066.
14. M. M. JANOT, R. GOUTAREL, A. LE HIR, L. O. BEJAR QUINONEZ. — *Ann. Pharm. Fr.*, 1958, **16**, 38.
15. A. LE HIR, M. M. JANOT, D. V. STOLK. — *Bull. Soc. Chim.*, 1958, 551.
16. H. RAPOPORT, T. P. ONAK, N. A. HUGHES, M. G. REINECKE. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 1601.
17. A. BERTHO, M. KOLL, M. I. FEROSIE. — *Chem. Ber.*, 1959, 2581.
18. N. A. HUGHES et H. RAPOPORT. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 1604.
19. A. BERTHO et H. F. SARX. — *Liebigs Ann.*, 1944, **556**, 22.
20. K. WIESNER, W. RIDEOUT, J. A. MANSON. — *Experientia*, 1953, **9**, 369.
21. M. M. JANOT, R. GOUTAREL, A. LE HIR et F. PUISIEUX. — *C. R. Ac. Sc.*, 1959, **248**, 108.
22. H. RAPOPORT, R. J. WINDGASSEN, N. A. HUGHES, T. P. ONAK. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 3166.
23. H. BICKEL, H. SCHMID, P. KARRER. — *Helv. Chim. Acta*, 1955, **38**, 649.
24. F. PERCHERON, R. GOUTAREL, C. CONREUR. — *Bull. Soc. Chim.*, 1957, 1198.
25. H. RAPOPORT, R. J. WINDGASSEN, N. A. HUGHES, T. P. ONAK. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 3166.
26. M. M. JANOT et R. GOUTAREL. — *C. R. Ac. Sc.*, 1950, **231**, 152.
27. M. M. JANOT et R. GOUTAREL. — *Bull. Soc. Chim.*, 1951, 588.
28. M. M. JANOT, R. GOUTAREL et J. CHABASSE-MASSONNEAU. — *Bull. Soc. Chim.*, 1953, 1033.
29. M. C. PEREZAMADOR Y BARRON. — Thèse Doct. Univ. Pharm. Paris, 1953.
30. M. M. JANOT, R. GOUTAREL, A. LE HIR, G. TSATSAS, V. PRELOG. — *Helv. Chim. Acta*, 1955, **38**, 1073.

31. E. E. VAN TAMELEN, P. E. ALDRICH, J. J. KATZ. — *Chem. and Ind.*, 1956, 793 et *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 6426.
32. T. M. SHARP. — *J. Chem. Soc.*, 1938, 1353.
33. R. C. ELDERFIELD et A. P. GRAY. — *J. Org. Chem.*, 1951, **16**, 506.
34. T. B. LEE et G. A. SWAN. — *J. Chem. Soc.*, 1956, 771.
35. C. VAMVACAS, W. V. PHILIPSBORN, E. SCHLITTLER, H. SCHMID, P. KARRER. — *Helv. Chim. Acta*, 1957, **40**, 1793.
36. A. CHATTERJEE et P. KARRER. — *Helv. Chim. Acta*, 1950, **33**, 802.
37. W. V. PHILIPSBORN, H. MEYER, H. SCHMID, P. KARRER. — *Helv. Chim. Acta*, 1958, **41**, 1257.
38. K. BERNAUER, F. BERLAGE, W. V. PHILIPSBORN, H. SCHMID, P. KARRER. — *Helv. Chim. Acta*, 1958, **41**, 2293.
39. K. BERNAUER, W. ARNOLD, C. WEISSMANN, H. SCHMID, P. KARRER. — *Helv. Chim. Acta*, 1960, **43**, 717.
40. W. V. PHILIPSBORN. — *Inaugural. Dissert.*, Zürich, 1956.
41. H. WIELAND et W. GÜMLICH. — *Liebigs Ann.*, 1932, **494**, 191.
42. H. WIELAND et K. KAZIRO. — *Liebigs Ann.*, 1933, **506**, 60.
43. F. A. L. ANET et R. ROBINSON. — *Chem. and Ind.*, 1953, 2253.
44. A. F. PEERDEMAN. — *Acta Crystallographica*, 1956, **9**, 824.
45. K. AGHORAMURTHY et R. ROBINSON. — *Tetrahedron*, 1957, **1**, 172.
46. G. F. SMITH et J. T. WROBEL. — *J. Chem. Soc.*, 1960, 793.
47. G. F. SMITH. — *J. Chem. Soc.* (Sous presse).
48. J. LEVY, J. LE MEN et M. M. JANOT. — *Bull. Soc. Chim.*, 1960, 979.
49. M. M. JANOT, J. LE MEN, A. LE HIR, J. LEVY et F. PUISIEUX. — *C. R. Ac. Sc.*, 1960, **250**, 4383.
50. N. G. GAYLORD. — *Reduction with complex Metal Hydrides*, p. 807. Interscience Publishers, New York, 1956.
51. H. RAPOPORT, R. J. WINDGASSEN, N. A. HUGHES et T. P. ONAK. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 4404.
52. F. PUISIEUX, R. GOUTAREL, M. M. JANOT et A. LE HIR. — *C. R. Ac. Sc.*, 1959, **249**, 1369.
53. F. PUISIEUX, A. LE HIR, R. GOUTAREL, M. M. JANOT et J. LE MEN. — *Ann. Pharm. Fr.*, 1959, **17**, 626.
54. F. PUISIEUX, R. GOUTAREL, M. M. JANOT, J. LE MEN et A. LE HIR. — *C. R. Ac. Sc.*, 1960, **250**, 1285.
55. NGUYEN AN CU, R. GOUTAREL, M. M. JANOT. — *Bull. Soc. Chim.*, 1957, 1292.
56. N. CLAUSON-KAAS et F. LIMBORG. — *Acta chemica Scandinavica*, 1947, 884.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	11
PARTIE THÉORIQUE.	
I. — <i>Partie extractive</i>	13
— Historique	13
— Travaux personnels	14
II. — <i>Partie chimique</i>	17
— Travaux antérieurs	17
— Travaux personnels	19
1) Formule brute de la geissospermine	19
2) Structure de la geissoschizine	21
3) Structure de l'apogeissoschizine	30
4) Structure de la geissoschizoline	36
5) Structure de la geissospermine	51
PARTIE EXPÉRIMENTALE.	
I. — <i>Partie extractive</i>	60
II. — <i>Partie chimique</i>	62
Formule brute de la geissospermine	62
Structure de la geissoschizine	65
Structure de l'apogeissoschizine	69
Structure de la geissoschizoline	72
Structure de la geissospermine	77
CONCLUSIONS	83
BIBLIOGRAPHIE	85

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

Chimie des Actinomycines

Vu et approuvé :

Paris le 14 décembre 1960

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PERES

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

